



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005101876/04, 25.06.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2003(30) Конвенционный приоритет:
27.06.2002 AU PS 3241
30.12.2002 AU 2002953604

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2005

(45) Опубликовано: 20.03.2008 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2002/32897 A1, 25.04.2002. WO
1990/06299 A1, 14.06.1990. RU 2170233 C2,
10.07.2001. RU 2148056 C2, 10.07.2001. GB
2305665 A, 16.04.1997.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
27.01.2005(86) Заявка РСТ:
JP 03/08061 (25.06.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/002939 (08.01.2004)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

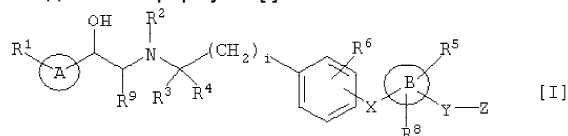
ХАТТОРИ Коудзи (JP),
ТОМИСИТА Ясуйо (JP),
ИМАНИСИ Масаси (JP)

(73) Патентообладатель(и):

АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

(54) АЛЬФА-ФЕНИЛ ИЛИ ПИРИДИЛ-ЭТАНОЛАМИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ
АГОНИСТОВ β_3 АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
соединению формулы [I]:

в которой значения радикалов указаны в
описании, или к его фармацевтически приемлемой
соли. Соединение формулы [I] настоящего
изобретения и его фармацевтически приемлемая
соль полезны для профилактического и/или

терапевтического лечения поллакиурии или
недержания мочи. Целью настоящего изобретения
является получение фармацевтических
композиций, обладающих агонистической
активностью в отношении β_3 адренергических
рецепторов, содержащих в качестве активного
ингредиента соединение формулы [I] или его
фармацевтически приемлемую соль, для введения
в организм человеку или животному в качестве
профилактического и/или терапевтического
лечения поллакиурии или недержания мочи. 5 н. и
5 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005101876/04, 25.06.2003

(24) Effective date for property rights: 25.06.2003

(30) Priority:
27.06.2002 AU PS 3241
30.12.2002 AU 2002953604

(43) Application published: 27.08.2005

(45) Date of publication: 20.03.2008 Bull. 8

(85) Commencement of national phase: 27.01.2005

(86) PCT application:
JP 03/08061 (25.06.2003)

(87) PCT publication:
WO 2004/002939 (08.01.2004)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):

KhATTORI Koudzi (JP),
TOMISITA Jasujo (JP),
IMANISI Masasi (JP)

(73) Proprietor(s):

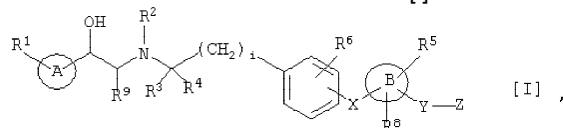
ASTELLAS FARMA INK. (JP)

(54) α -PHENYL- OR PYRIDYLETHANOLAMINES AND THEIR USING AS β_3 DRENOCEPTOR AGONISTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of the formula [I]:



wherein radical values are given in the description, or to its pharmaceutically acceptable salt. Compound of the formula [I] of the invention and its pharmaceutically acceptable

salt are useful in prophylactic and/or therapeutic treatment of pollakiuria or enuresis. The aim of the invention involves preparing pharmaceutical compositions possessing agonistic activity with respect to β_3 -adrenoceptors and comprising compound of the formula [I] as an active component, or its pharmaceutically acceptable salt for administration in human body or animal as prophylactic and/or therapeutic treatment of pollakiuria or enuresis.

EFFECT: valuable medicinal properties of compound and pharmaceutical composition.

10 cl, 73 ex

Область изобретения

Изобретение относится к новым производным аминспиртов и их солям, которые являются агонистами бета-3 (β_3) адренергических рецепторов и полезны в качестве лекарственного средства.

5 Предпосылки изобретения

Международная публикация № WO 90/06299, опубликованная 14 июня 1990, описывает производные фенилэтанолamines, имеющие влияние на метаболизм, предпочтительно на снижение уровня сахара в крови и жира в организме, и международная публикация № WO 02/32897, опубликованная 25 апреля 2002, описывает производные альфа-арилэтанолamines, полезные как агонисты β_3 адренергических рецепторов.

10 Описание изобретения

Изобретение относится к новым производным аминспиртов, которые являются агонистами β_3 адренергических рецепторов, и их солям.

15 Более конкретно оно относится к новым производным аминспиртов и их солям, которые имеют кишечно-симпатомиметическую, противоязвенную, антипанкреатитную, липолитическую активность, активность против недержания мочи, поллакиурии, диабета и ожирения, к способам их получения, к фармацевтической композиции, их содержащей, и к способу их применения в терапевтических целях при лечении и/или профилактике

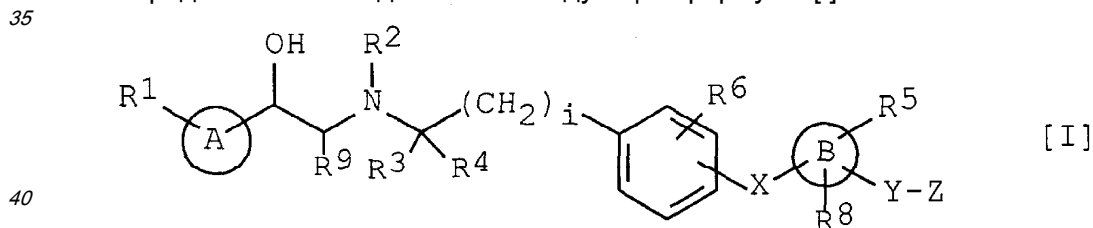
20 желудочно-кишечных расстройств, вызванных сокращениями гладких мышц у человека или животного. Одна цель данного изобретения состоит в создании новых и полезных производных аминспиртов и их солей, которые имеют кишечно-симпатомиметическую, противоязвенную, липолитическую активность, активность против недержания мочи, поллакиурии, диабета и ожирения.

25 Другой целью данного изобретения является предложение способов получения указанных производных аминспиртов и их солей.

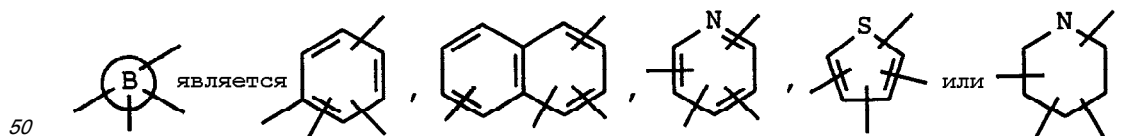
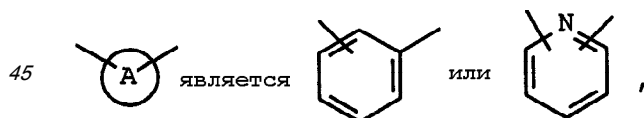
Дальнейшей целью данного изобретения является предоставление фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного компонента указанные производные аминспиртов и их соли.

30 Еще одной целью данного изобретения является предложение терапевтического способа лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний у человека или животного с использованием указанных производных аминспиртов и их солей.

Целевые производные аминспиртов данного изобретения являются новыми и могут быть представлены соединением следующей формулы [I]:



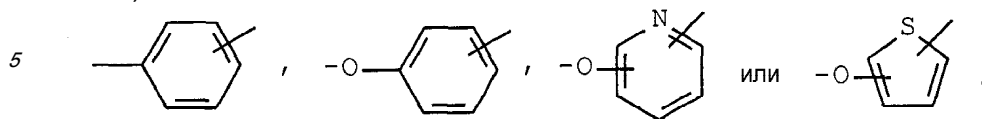
где



X означает связь, $-\text{CH}-$, $-\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}-$ (где R^7 означает R^7),

водород или низший алкил),

Y означает связь, $-O-(CH_2)_n-$ (где n равно 1, 2, 3 или 4), $-(CH_2)_m-$ (где m равно 1, 2, 3 или 4),



Z означает циано, тетразолил, (бензилсульфонил)карбамоил, бензоилсульфамоил, формил, карбокси или защищенный карбокси,

10 R^1 означают водород, низший алкил или галоген,

R^2 означает водород или аминозащитную группу,

R^3 означает водород или низший алкил,

R^4 означает водород или низший алкил,

15 R^5 и R^8 каждый означает независимо водород, галоген, гидроксиль, низший алкил, низший алкенил, низший алкокси, гидроксиль(низший)алкокси, моно(или ди или три)галоген(низший)алкокси, низший алкокси(низший)алкокси, низший алкенилокси, цикло(низший)алкилокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, бензилокси, фенокси, низший алкилтио, цикло(низший)алкилтио, низший алкилсульфонил, цикло(низший)алкилсульфонил, амина, моно(или ди)(низший)алкиламина, моно(или ди, или три)галоген(низший)алкил, циано, пиперидинил или фенил,

R^6 означает водород, низший алкил или галоген,

R^9 означает водород или низший алкил, и

i равно 1 или 2,

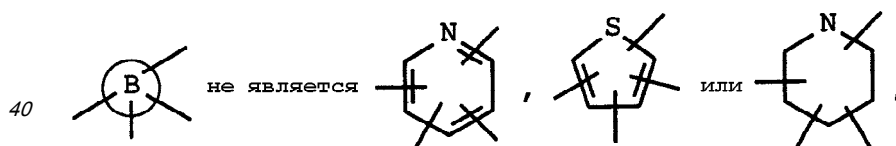
при условии, что

25 (1) когда X означает связь, $-CH_2-$, $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ или $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$



35 то R^5 не является водородом, или

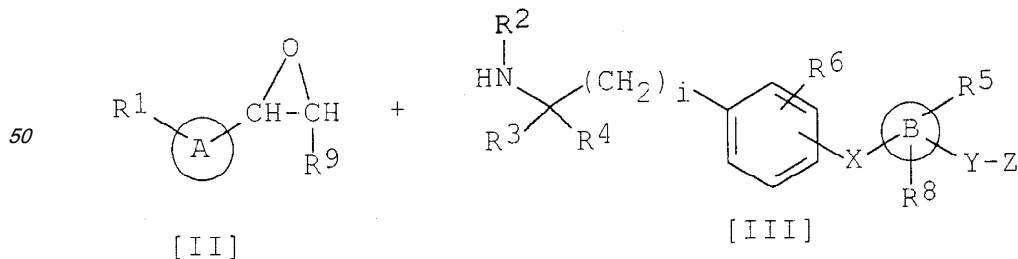
(2) если i равно 1, тогда



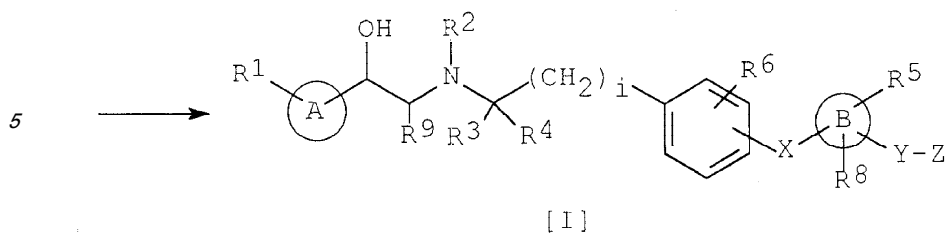
или его солю.

Согласно данному изобретению целевые соединения могут быть получены способами, представленными на следующих схемах.

45 Способ 1

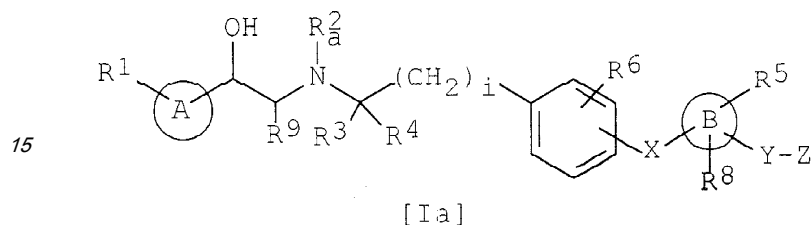


или его соль



или его соль

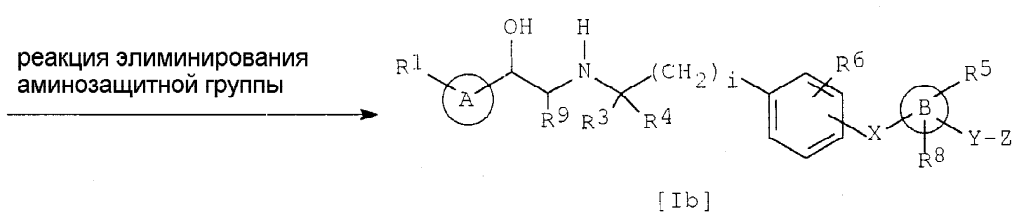
Способ 2



или его соль

20

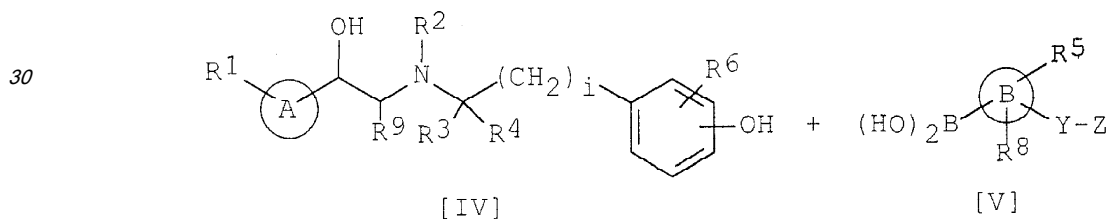
реакция элиминирования
аминозащитной группы



25

или его соль

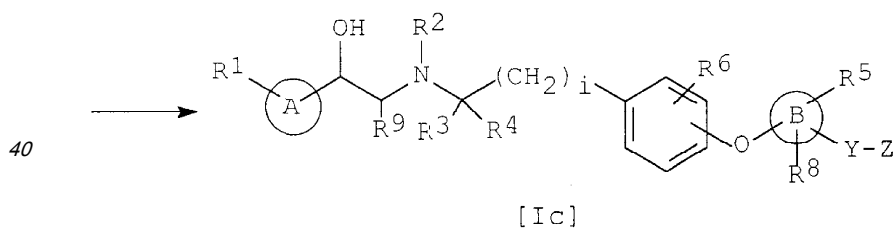
Способ 3



35

или его соль

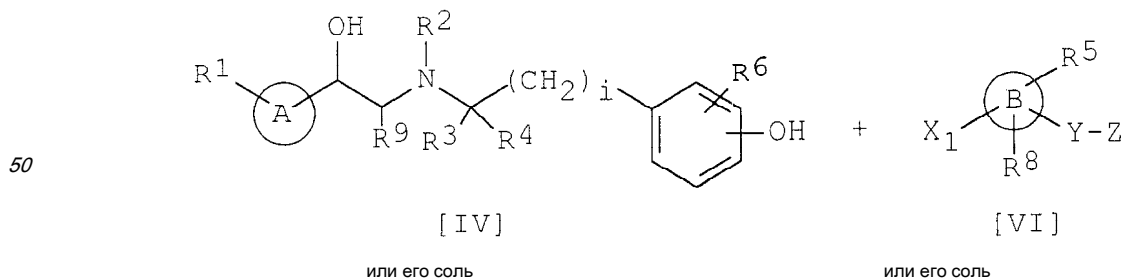
или его соль

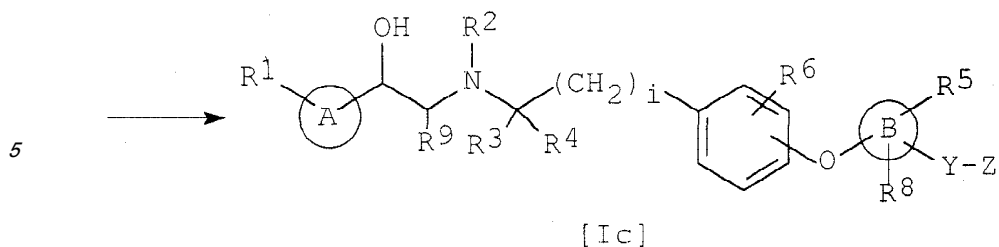


или его соль

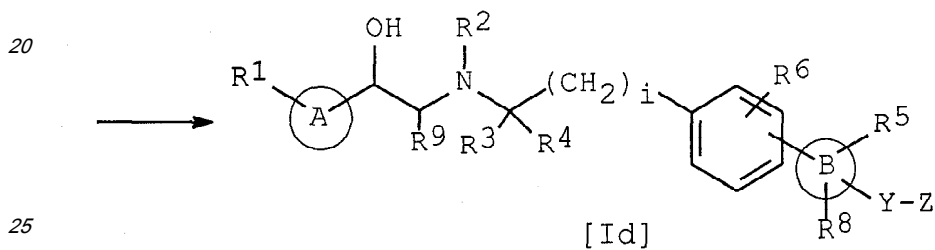
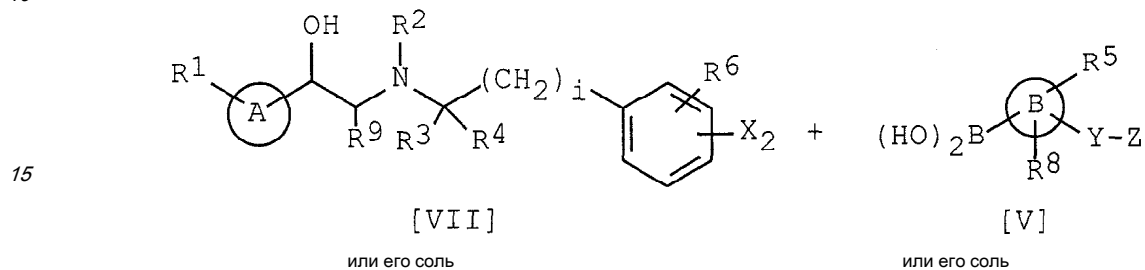
Способ 4

45

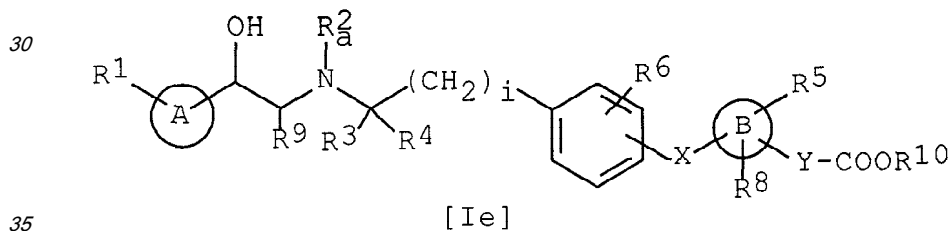




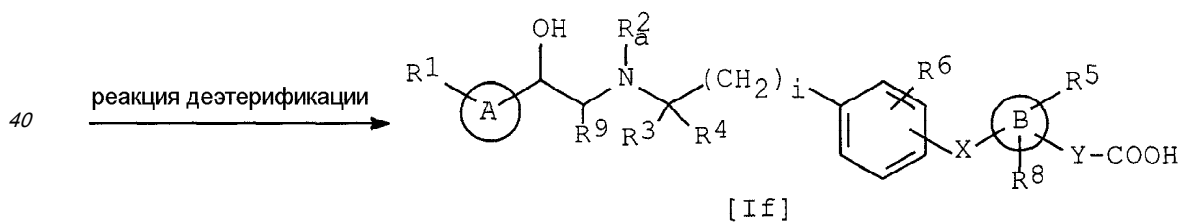
или его соль
Способ 5



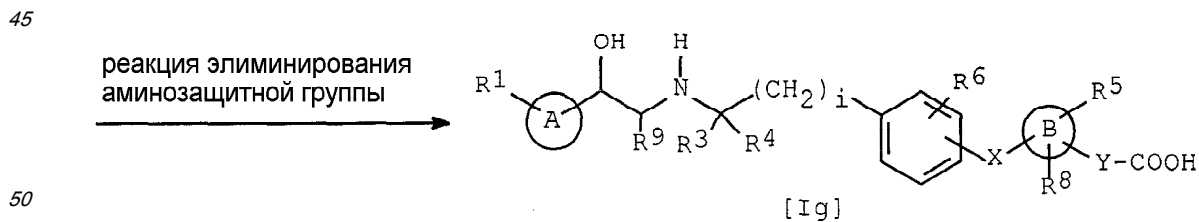
или его соль
Способ 6



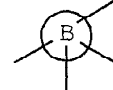
или его соль



или его соль



или его соль

где , , X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, и i являются такими, как

определено выше,

R_a² означает аминозащитную группу,

R¹⁰ означает низший алкил, и

X₁ и X₂ каждый является уходящей группой.

Что касается исходных соединений [II], [III], [Ia], [IV], [V], [VI] и [VII],

некоторые из них являются новыми и могут быть получены по методикам, описанным в приведенных ниже получениях и примерах или известным способом.

В приведенном выше и последующем подробном описании настоящего изобретения подходящие примеры различных определений, которые должны быть включены в объем изобретения, подробно поясняются далее.

Термин "низший" подразумевает группу, содержащую 1-6, предпочтительно 1-4, атома углерода, если не указано иное.

Подходящие "низший алкил" и фрагмент "низшего алкила" в терминах "моно(или ди)(низший)алкиламино" и "моно(или ди, или три)галоген(низший)алкил" могут включать линейный или разветвленный низший алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 1-метилпентил, трет-пентил, неопентил, гексил, изогексил и тому подобное.

Подходящий "низший алкокси" может включать метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, трет-пентилокси, гексилокси и тому подобное, из которых предпочтителен метокси или этокси.

Подходящий фрагмент "цикло(низшего)алкил" в термине "цикло(низший)алкилокси" может включать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное, из которых предпочтителен циклогексил.

Подходящим "галогеном" может быть фтор, хлор, бром и йод, из которых предпочтителен хлор.

Подходящий "моно(или ди, или три)галоген(низший)алкил" может включать хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, бромметил, дибромметил, трибромметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1- или 2-хлорэтил, 1 или 2-бромэтил, 1- или 2-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил и тому подобное.

Подходящий "защищенный карбокси" может включать этерифицированный карбокси, такой как низший алкоксикарбонил [например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил, гексилоксикарбонил и т.д.],

галоген(низший)алкоксикарбонил [например, (хлорметокси)карбонил, (2,2,2-трихлорэтокси)карбонил, (2,2,2-трифторэтокси)карбонил, (2-хлорпропокси)карбонил, (1-фтор-4-бромбутокси)карбонил, (4-хлорпентилокси)карбонил, (6-хлоргексилокси)карбонил и т.д.],

высший алкоксикарбонил [например, гептилоксикарбонил, октилоксикарбонил, 2-этилгексилоксикарбонил, нонилоксикарбонил, децилоксикарбонил, 3,7-диметилоктилоксикарбонил, ундецилоксикарбонил, додецилоксикарбонил, тридецилоксикарбонил, тетрадецилоксикарбонил, пентадецилоксикарбонил, 3-метил-10-этилдодэцилоксикарбонил, гексадецилоксикарбонил, гептадецилоксикарбонил, октадецилоксикарбонил, нонадецилоксикарбонил, икозилоксикарбонил и т.д.],

арилоксикарбонил [например, феноксикарбонил, нафтилоксикарбонил и т.д.],

арил(низший)алкоксикарбонил, который может иметь один или более (предпочтительно 1-3) подходящих заместителей, таких как фенил(низший)алкоксикарбонил, который может иметь нитро или низший алкокси [например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил,

п-метоксибензилоксикарбонил и т.д.],
и тому подобное,
из которых предпочтителен низший алкоксикарбонил и более предпочтительным является метоксикарбонил, этоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил.

5 Подходящая "уходящая группа" может включать гидроксид, реакционноспособную группу, получаемую из гидроксид, и тому подобное.

Подходящая "реакционноспособная группа, получаемая из гидроксид", может включать кислотный остаток и тому подобное.

10 Подходящий "кислотный остаток" может включать галоген (например, фтор, хлор, бром, йод), ацилокси (например, ацетокси, тозилокси, мезилокси, трифторметансульфонилкси и т.д.) и тому подобное.

Подходящий пример фрагмента "аминозащитной группы" может быть обычной аминозащитной группой, такой как замещенный или незамещенный низший алканойл [например, формил, ацетил, пропионил, трифторацетил и т.д.], фталоил, низший
15 алкоксикарбонил [например, трет-бутоксикарбонил, трет-амилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный аралкилоксикарбонил [например, бензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный аренсульфонил [например, бензолсульфонил, тозил и т.д.], нитрофенилсульфенил, ар(низший)алкил [например, тритил, бензил и т.д.], и тому подобное, из которых предпочтителен трет-
20 бутоксикарбонил.

Подходящими солями целевого производного аминспирта [I] являются фармацевтически приемлемые соли и включают обычные нетоксичные соли, такие как кислотно-аддитивные соли неорганической кислоты [например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.д.], кислотно-аддитивные соли органической кислоты [например,
25 формиат, ацетат, трифторацетат, оксалат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, метансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат и т.д.], соль щелочного металла [например, соль натрия, соль калия и т.д.] или им подобные.

Способы 1-6 получения целевых соединений настоящего изобретения подробно объясняются ниже.

30 Способ 1

Целевое соединение [I] или его соль могут быть получены взаимодействием соединения [II] с соединением [III] или его солью.

Подходящая соль соединения [III] может быть такой же, что и соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

35 Реакцию предпочтительно проводить в присутствии основания, такого как карбонат щелочного металла [например, карбонат натрия, карбонат калия и т.д.], карбонат щелочноземельного металла [например, карбонат магния, карбонат кальция и т.д.], гидрокарбонат щелочного металла [например, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.д.], три(низший)алкиламин [например, триметиламин, триэтиламин и т.д.], пиколлин
40 или им подобных.

Реакцию обычно проводят в традиционном растворителе, таком как спирт [например, метанол, этанол, пропанол, изопропанол и т.д.], диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или в любой другой органический растворитель, который не оказывает на реакцию отрицательного влияния.

45 Температура реакции не критична, и реакцию можно проводить как при охлаждении, так и нагревании.

Способ 2

Целевое соединение [Ib] или его соль могут быть получены путем реакции элиминирования аминозащитной группы в соединении [Ia] или его соли.

50 Подходящие соли соединений [Ia] и [Ib] могут быть такими же, что и приведенные в примерах для соединения [I].

Данная реакция может быть осуществлена по аналогичной методике примера 11, приведенного ниже.

Способ 3

Целевое соединение [Ic] или его соль могут быть получены реакцией соединения [IV] или его соли с соединением [V] или его солью.

Подходящие соли соединений [Ic], [IV] и [V] могут быть такими же, что и приведенные в примерах для соединения [I].

Данная реакция может быть осуществлена по аналогичной методике примера 15, приведенного ниже.

Способ 4

Целевое соединение [Ic] или его соль могут быть получены реакцией соединения [IV] или его соли с соединением [VI] или его солью.

Подходящие соли соединения [Ic], [IV] и [VI] могут быть такими же, что и приведенные в примерах для соединения [I].

Данная реакция может быть осуществлена по аналогичной методике примера 9, приведенного ниже.

Способ 5

Целевое соединение [Id] или его соль могут быть получены реакцией соединения [VII] или его соли с соединением [V] или его солью.

Подходящие соли соединений [Id], [VII] и [V] могут быть такими же, что и приведенные в примерах для соединения [I].

Данная реакция может быть осуществлена по аналогичной методике примера 7, приведенного ниже.

Способ 6

Целевое соединение [Ig] или его соль могут быть получены при подвергании соединения [Ie] или его соли реакции деэтерификации с последующей реакцией элиминирования аминокзащитной группы в соединении [If] или его соли.

Подходящие соли соединений [Ig], [Ie] и [If] могут быть такими же, что и приведенные в примерах для соединения [I].

Данная реакция может быть осуществлена по аналогичной методике примера 18, приведенного ниже.

Соединения, полученные приведенными выше способами, могут быть выделены и очищены обычным методом, таким как распыление (растирание), перекристаллизация, колоночная хроматография, переосаждение или тому подобное, и при необходимости, могут быть превращены обычным образом в желаемую соль.

Следует отметить, что соединение [I] и другие соединения могут включать один или более стереоизомеров из-за асимметричных атомов углерода, и все такие изомеры и их смесь входят в объем данного изобретения.

Далее следует отметить, что под влиянием света, кислот, оснований и подобного может происходить изомеризация или перегруппировка целевого соединения [I], и соединение, полученное в результате указанной изомеризации или перегруппировки, также входит в объем настоящего изобретения.

Следует также отметить, что сольватированная форма соединения [I] (например, гидрат и т.д.) и любая кристаллическая форма соединения [I] входят в объем настоящего изобретения.

Целевое соединение [I] или его соль обладают кишечно-симпатомиметической, противоязвенной активностью, активностью против панкреатита, липолитической активностью, активностью против недержания мочи и поллакиирии и полезны для лечения и/или профилактики желудочно-кишечных расстройств, вызванных сокращением гладких мышц у человека или животных, и более конкретно для лечения и/или профилактики спазма или гипермоторности в случае синдрома раздраженного кишечника, гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, энтерита, холецистопатии, холангита, мочевого конкремента и подобного; для лечения и/или предупреждения язвы, такой как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, пептической язвы, язвы, вызванной нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, или подобные; для лечения и/или

профилактики боли при мочеиспускании или расстройстве сверхактивного мочевого пузыря, такого как поллакиурия, недержания мочи, неотложного недержания мочи или подобного в случае нервной поллакиурии, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, никтурии, нестабильного мочевого пузыря, цистоспазма, хронического цистита,

- 5 хронического простатита, гипертрофии предстательной железы или подобного; для лечения и/или профилактики панкреатита, ожирения, диабета, глюкозурии, гиперлипидемии, гипертензии, атеросклероза, глаукомы, меланхолии, депрессии или подобного; для лечения и/или профилактики заболеваний в результате резистентности к инсулину (например, гипертензии, гиперинсулинемии и т.д.); для лечения и/или
- 10 профилактики нейрогенных воспалений и для снижения тяжести состояния и тому подобное.

Кроме того, известно, что агонисты β_3 адренергических рецепторов снижают уровни триглицеридов и холестерина и повышают уровни липопротеинов высокой плотности у млекопитающих (Патент США № 5451677). Соответственно целевое соединение [I] полезно

15 для лечения и/или профилактики таких состояний, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, и для снижения уровня липопротеинов высокой плотности, а также для лечения атеросклеротических и кардиоваскулярных заболеваний и родственных состояний.

- Кроме того, целевое соединение [I] полезно для подавления родовой деятельности,
- 20 предотвращения преждевременных родов и для лечения и профилактики дисменореи.

Чтобы показать полезность соединения [I] для профилактики и терапевтического лечения вышеуказанных заболеваний у человека или животных, в следующем фармацевтическом тесте было протестировано репрезентативное соединение [I].

Тест

- 25 Влияние на увеличение внутрипузырного давления, вызванного карбохолином у анестезированных собак

Испытуемые соединения

- (1) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты,
- 30 (2) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,3-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты,
- (3) дигидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты,
- (4) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-
- 35 метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты.

Метод испытаний

Самок собак породы бигль массой 8,0-15,0 кг не кормили в течение 24 часов и поддерживали в состоянии анестезии галотаном. Катетер Фоли калибра 12F смазывали водорастворимым гелем, вставляли в отверстие уретры и продвигали приблизительно на

40 10 см, пока наконечник зонда не устанавливался хорошо внутри пузыря. Затем баллон надували 5 мл воздуха при комнатной температуре и часть катетера медленно удаляли, пока на шейке пузыря не почувствуется первое сопротивление. Мочу полностью выводили через катетер и вводили 30 мл биологического солевого раствора. Катетер соединяли с датчиком давления и внутрипузырное давление (ВПД) записывали непрерывно.

- 45 Тестируемое соединение вводили внутривенно за 30 минут до введения карбохолина (1,8 мкг/кг). Процент ингибирования повышения ВПД тестируемым соединением рассчитывали путем деления ВПД-а (увеличение ВПД, вызванного карбохолином после введения испытываемого соединения) на ВПД-б (увеличение ВПД, вызванное карбохолином непосредственно перед введением тестируемого соединения).

- 50 Результаты теста

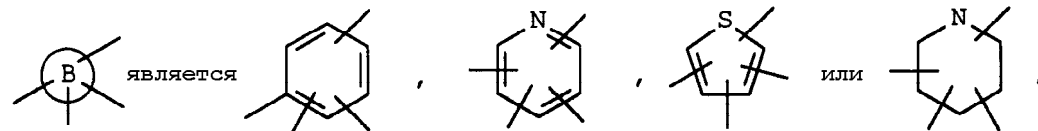
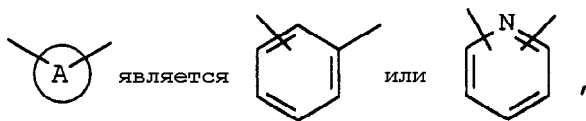
Обработка	Процент ингибирования увеличения ВПД
Тестируемое соединение (1) (0,032 мг/кг)	93

Тестируемое соединение (2) (0,032 мг/кг)	91
Тестируемое соединение (3) (0,032 мг/кг)	86
Тестируемое соединение (4) (0,032 мг/кг)	96

5

Предпочтительными воплощениями целевого соединения [I] являются следующие:

10



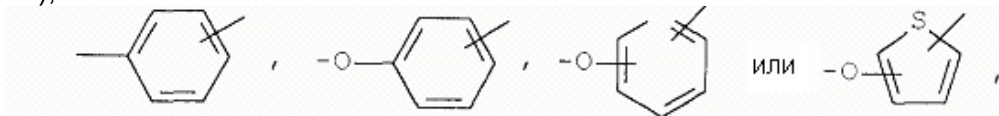
15

X означает связь, -O-, -OCH₂-, -S- или $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^7 \end{array}$ (где R⁷ означает водород или низший алкил

(более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил)),

20

Y означает связь, -O-(CH₂)_n- (где n равно 1, 2, 3 или 4), -(CH₂)_m- (где m равно 1, 2, 3 или 4),



25

Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил (более предпочтительно C₁-C₄алкоксикарбонил, наиболее предпочтительно метоксикарбонил, этоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил),

R¹ означает водород или галоген (более предпочтительно хлор),

R² означает водород,

30

R³ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил),

R⁴ означает водород,

35

R⁵ означает галоген (более предпочтительно хлор), гидроксильный, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₆алкил, наиболее предпочтительно метил), низший алкоксильный (более предпочтительно C₁-C₆алкоксильный, наиболее предпочтительно метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бutoкси- или пентилокси-), гидроксильный(низший)алкоксильный (более предпочтительно гидроксильный(C₁-C₄)алкил, наиболее предпочтительно 2-гидроксиэтокси-), моно(или ди, или три)галоген(низший)алкоксильный (более предпочтительно моно(или ди, или три)галоген(C₁-C₄)алкоксильный, наиболее предпочтительно 2-фторэтокси-, 2,2-дифторэтокси-, 2,2,2-трифторэтокси-, 3-фторпропокси- или 3,3,3-трифторпропокси-), низший алкоксильный(низший)алкоксильный (более предпочтительно C₁-C₄алкоксильный(C₂-C₄)алкоксильный, наиболее предпочтительно 2-метоксиэтокси-), низший алкенилоксильный (более предпочтительно C₂-C₄алкенил, наиболее предпочтительно аллилоксильный), цикло(низший)алкилоксильный (более предпочтительно цикло(C₃-C₆)алкилоксильный, наиболее предпочтительно циклогексилоксильный), фенокси- или фенил,

45

R⁶ означает водород,

R⁸ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил),

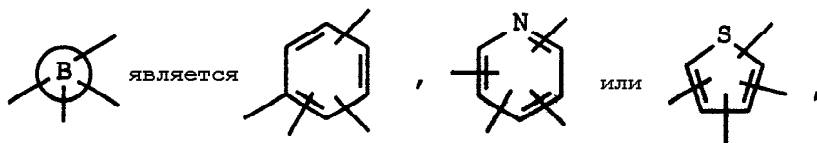
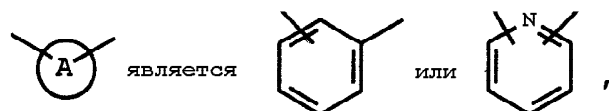
50

R⁹ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил), и

i равно 1 или 2.

Более предпочтительными воплощениями целевого соединения [I] являются

следующие:



10 X означает связь, -O-, -OCH₂-, -S- или $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ R^7 \end{array}$ (где R⁷ является водородом или низшим

алкилом (более предпочтительно C₁-C₄алкилом, наиболее предпочтительно метилом)),

Y означает связь, -O-(CH₂)_n- (где n равно 1 или 2) или -(CH₂)_m- (где m равно 1 или 2),

15 Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил (более предпочтительно C₁-C₄алкоксикарбонил, наиболее предпочтительно метоксикарбонил, этоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил),

R¹ означает водород или галоген (более предпочтительно хлор),

R² означает водород,

20 R³ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил),

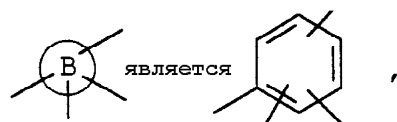
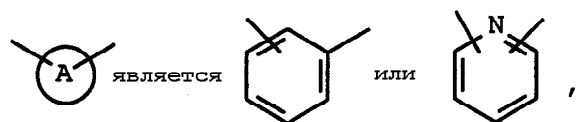
R⁴ означает водород,

R⁵ означает водород, галоген (более предпочтительно хлор), гидроксид, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₆алкил, наиболее предпочтительно метил), или низший алкокси (более предпочтительно C₁-C₆алкокси, наиболее предпочтительно метокси),

25 R⁶ означает водород,

R⁸ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил), и i равно 1.

30 Далее более предпочтительными воплощениями соединения [I] являются следующие:



40 X означает связь,

Y означает связь,

Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил (более предпочтительно C₁-C₄алкоксикарбонил, наиболее предпочтительно метоксикарбонил, этоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил),

45 R¹ означает водород или галоген (более предпочтительно хлор),

R² означает водород,

R³ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил),

R⁴ означает водород,

50 R⁵ означает водород (более предпочтительно хлор), гидроксид, низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил) или низший алкокси (более предпочтительно C₁-C₄алкокси, наиболее предпочтительно метокси или этокси),

R⁶ означает водород,

R⁸ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил),

R⁹ означает водород или низший алкил (более предпочтительно C₁-C₄алкил, наиболее предпочтительно метил), и

5 i равно 1.

Следующие получения и примеры даны с целью иллюстрации данного изобретения.

Получение 1

К раствору N-бензил-2-(4-бромфенил)этанамин (13,5 г) в этаноле (270 мл) добавляли (2R)-2-(3-хлорфенил)оксиран (8,63 г) и раствор кипятили с обратным
10 холодильником в течение 48 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли выпариванием и остаток подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат=9/1) с получением (1R)-2-[бензил[2-(4-бромфенил)этил]амино]-1-(3-хлорфенил)этанола (18,6 г) в виде бесцветного масла.

YMP (CDCl₃, δ): 2,58 (1H, дд, J=10, 13 Гц), 2,68-2,89 (5H, м), 3,56 (1H, д, J=13 Гц), 3,92 (1H, д, J=13 Гц), 4,59 (1H, дд, J=3,4, 10 Гц), 6,97 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,21-7,40 (12H, м)
15 (+)ESI-МС (m/z): 444 и 446 (MH⁺)

Получение 2

К раствору (1R)-2-[бензил[2-(4-бромфенил)этил]амино]-1-(3-хлорфенил)этанола (18,5 г) в N,N-диметилформамиде (40 мл) последовательно добавляли имидазол (3,96 г) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (7,52 г) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×1). Экстракт промывали водой (100 мл×2), рассолом (100 мл×1) и сушили над сульфатом магния. Фильтрация с последующим выпариванием давали
20 бесцветное масло, которое подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат) с получением (2R)-N-бензил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этанамин (21,0 г) в виде бесцветного масла.

YMP (CDCl₃, δ): 0,15 (6H, с), 1,01 (9H, с), 2,72-2,82 (5H, м), 2,92 (1H, дд, J=5,9, 13 Гц), 3,75 (1H, д, J=13,7 Гц), 3,86 (1H, д, J=13,7 Гц), 4,71 (1H, т-подобный, J=6,2 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,26-7,47 (9H, м), 7,48 (2H, д, J=8,3 Гц)
30 (+)ESI-МС (m/z): 558 и 560 (MH⁺)

Получение 3

К раствору трет-бутил[2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (500 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (6 мл) добавляли 5-формил-2-тиофенбороновую кислоту (206 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (63 мг) и водный раствор карбоната натрия (2M, 1,0 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 7 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с
40 получением трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4-(5-формил-2-тиенил)фенил]этил]карбамата (187 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 508 (M+Na)⁺

Получение 4

К суспензии трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]карбамата (710 мг), 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенилбороновой кислоты (457 мг), триэтиламина (1,26 мл) и порошкообразных молекулярных сит 4E (700 мг) в дихлорметане (18 мл) добавляли ацетат меди(II) (330 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере окружающей среды. Полученную взвесь отфильтровывали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток
50 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил[2-[4-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенокси]фенил]этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (600 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 569 (M-H)⁻

Получение 5

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 4:

(1) трет-бутил[2-[4-[[4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенил]амино]фенил]этил]

[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

5 (+)ESI-МС (m/z): 597 (M+H)⁺;

(2) трет-бутил[2-[4-[[4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенил](метил)амино]фенил]этил] [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 611 (M+H)⁺.

Получение 6

10 К раствору трет-бутил[2-(4-аминофенил)этил] [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил] карбамата (1,75 г) и формальдегида (37% (мас./мас.) раствор в воде, 390 мкл) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,23 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере азота.

15 Полученную смесь выливали в смесь 1н. гидроксида натрия и хлороформа, смесь перемешивали в течение 20 минут. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил] [2-[4-(метиламино)фенил]этил]карбамата (550 мг).

20 (+)ESI-МС (m/z): 405 (M+H)⁺

Получение 7

К суспензии 2-[4-[(4-метоксифенил)тио]фенил]этанамина (6,3 г) в метаноле (45 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) добавляли этилтрифторацетат (2,89 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-метоксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (3,95 г).

(+)ESI-МС (m/z): 378 (M+Na)⁺

Получение 8

30 В атмосфере азота при 4°C к раствору 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-метоксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (1,5 г) в дихлорметане (15 мл) добавляли 1М бромид бора в дихлорметане (10,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. После разделения органический слой сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (1,42 г).

(+)ESI-МС (m/z): 364 (M+Na)⁺

Получение 9

40 К раствору 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (480 мг) в метаноле (5,0 мл) добавляли 1н. раствор гидроксида натрия (2,8 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (40 мл), 1н. раствора хлористоводородной кислоты (2,0 мл) и воды (15 мл). После разделения органический слой сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-[[4-(2-аминоэтил)фенил]тио]фенола (300 мг).

(-)ESI-МС (m/z): 244 (M-H)⁻

Получение 10

50 4-[[4-(2-аминоэтил)фенил]тио]фенол (295 мг) и (2R)-2-(3-хлорфенил)оксиран (186 мг) в этаноле (3,5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол=100/3) с получением 4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]фенола (155 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 400 (M+H)⁺

Указанное выше целевое соединение защищали по иминогруппе обычным способом с получением трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]карбамата (200 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 500 (M+H)⁺

5 Получение 11

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 10:

(1) (1R)-2-[[2-(4-бромфенил)этил]амино]-1-(3-хлорфенил)этанол

(+)ESI-МС (m/z): 354 (M+H)⁺

10 (2) трет-бутил[2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 454 (M+H)⁺

Пример 1

К раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4-(5-формил-2-тиенил)фенил]этил]карбамата (180 мг) в ацетонитриле (2 мл) и буферном растворе с pH 4 (дигидрофосфат натрия) (1 мл) добавляли 30%-ный раствор перекиси водорода (30 мкл) и 80%-ный хлорит натрия (67 мг) при температуре ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-2-тиофенкарбоновой кислоты (160 мг).

20

(-)ESI-МС (m/z): 500 (M-H)⁻

Пример 2

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 4:

(1) гидрохлорид 5-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]-2-

25 тиофенкарбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,00-3,25 (6H, м), 4,95-4,99 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 7,33-7,47 (6H, м), 7,55 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,70-7,81 (3H, м), 9,05 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС (m/z): 400 (M-HCl-H)⁻

(2) гидрохлорид [4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]амино]фенокси]уксусной кислоты

30

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,84-3,30 (6H, м), 4,39 (1H, ушир.), 4,59 (2H, с), 4,97-5,03 (1H, м), 6,37 (1H, ушир.), 6,80-7,07 (8H, м), 7,34-7,48 (4H, м), 8,85 (1H, ушир.), 9,11 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС (m/z): 439 (M-HCl-H)⁻

35 (3) гидрохлорид [4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил](метил)амино]фенокси]уксусной кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,85-3,23 (6H, м), 3,17 (3H, с), 3,89-4,15 (1H, ушир.), 4,65 (2H, с), 4,98-5,02 (1H, м), 6,68-7,08 (8H, м), 7,34-7,46 (4H, м), 8,86 (1H, ушир.), 9,14 (1H, ушир.)

40 (4) гидрохлорид [4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]фенокси]уксусной кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,94-3,33 (6H, м), 4,70 (2H, с), 4,97-5,01 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 6,96 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,02-7,23 (4H, м), 7,33-7,45 (6H, м), 8,97-9,18 (1H, ушир.)

45 (5) гидрохлорид [4-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]фенокси]уксусной кислоты

Пример 3

К раствору трет-бутил[2-[4-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенокси]фенил]этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (370 мг) в тетрагидрофуране (4,0 мл) добавляли 1М тетрабутиламмонийфторид в тетрагидрофуране (1,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением фенольного продукта. К раствору продукта и карбоната калия (94 мг) в N,N-

50

диметилформамиде (4,0 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (133 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

- 5 колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил[4-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]фенокси]ацетата (360 мг).

(-)ESI-MS (m/z): 597 (M-H)⁻

Пример 4

- 10 Раствор трет-бутил[4-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]фенокси]ацетата (305 мг) и 4н. гидрохлорида в 1,4-диоксане (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Получившуюся твердую фазу собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида [4-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]
- 15 фенокси]уксусной кислоты (220 мг) в виде белого твердого вещества.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,95-3,33 (6H, м), 4,65 (2H, с), 4,99-5,04 (1H, м), 6,35 (1H, ушир.), 6,83-7,00 (6H, м), 7,23 (9H, д, J=8,5 Гц), 7,39-7,47 (4H, м), 8,98-9,12 (1H, ушир.)

(+)ESI-MS (m/z): 442 (M-HCl+H)⁺

Пример 5

- 20 К суспензии трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]карбамата (550 мг), (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (300 мг), триэтиламина (1,0 мл) и порошкообразных молекулярных сит 4E (600 мг) в дихлорметане (8 мл) добавляли ацетат меди (II) (255 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере окружающей среды. Полученную взвесь отфильтровывали и
- 25 фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил-4-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]бензоата (185 мг).

(+)ESI-MS (m/z): 526 (M+H)⁺

- 30 Пример 6

К раствору метил-4-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]бензоата (183 мг) в этаноле (1,2 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (0,6 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли выпариванием, водный раствор подкисляли 1н. водным

35 раствором гидрохлорида и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта бензойной кислоты. К раствору продукта в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли 4н. гидрохлорид в 1,4-диоксане (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов.

- 40 Получившуюся твердую фазу собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]бензойной кислоты (127 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,00-3,28 (6H, м), 4,99-5,04 (1H, м), 6,35 (1H, ушир.), 6,97-7,12 (4H, м), 7,32-7,48 (6H, м), 7,90-7,98 (2H, м), 9,03-9,35 (1H, ушир.)

- 45 (-)ESI-MS (m/z): 410 (M-HCl-H)⁻

Пример 7

К раствору трет-бутил[2-(4-бромфенил)этил][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (400 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (6 мл) добавляли (4-метоксикарбонил-2-метилфенил)бороновую кислоту (171 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (55 мг) и водный раствор карбоната натрия (2M, 0,92 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил) [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (320 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 524 (M+H)⁺

5 Пример 8

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 6:

(1) гидрохлорид 5-хлор-6-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил] феноксид]никотиновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,04-3,32 (6H, м), 5,03-5,07 (1H, м), 5,14 (1H, ушир.), 7,18

10 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,33-7,48 (6H, м), 8,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,00 (1H, ушир.), 9,35 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС (m/z): 445 (M-HCl-H)⁻

(2) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

15 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,28 (1H, с), 3,01-3,27 (6H, м), 5,00-5,04 (1H, м), 6,36 (1H, ушир.), 7,28-7,48 (9H, м), 7,79-7,90 (2H, м), 9,02 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС (m/z): 408 (M-HCl-H)⁻

Пример 9

К раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]

20 карбамата (600 мг) и карбоната калия (254 мг) в диметилсульфоксиде (6,0 мл) добавляли метил-5,6-дихлор-3-пиридинкарбоксилат (347 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой.

Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на

25 силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил-6-[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил) [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]феноксид]-5-хлорникотината (770 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 561 (M+H)⁺

Пример 10

В атмосфере азота при 5°C к раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-

30 гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]карбамата (1,5 г), этил[3-

(гидроксиметил)феноксид]ацетата (885 мг) и трифенилфосфина (1,1 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,66 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и выпаривали при пониженном давлении. Остаток

35 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением этил[3-[[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил) [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил] феноксид]метил]феноксид]ацетата (1,04 г).

(+)ESI-МС (m/z): 585 (M+H)⁺

Пример 11

К раствору этил[3-[[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил) [(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-

40 гидроксиэтил]амино]этил]феноксид]метил]феноксид]ацетата (1,0 г) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли 4н. хлористый водород в диоксане (4,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов и выпаривали при пониженном давлении.

Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и

45 выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/хлороформ=1/20) с получением этил[3-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]феноксид]метил]феноксид]ацетата (632 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 484 (M+H)⁺

Вышеприведенное целевое соединение подвергали гидролизу обычным образом с

50 получением [3-[[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]феноксид]метил] феноксид]ацетата натрия (492 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,56-2,73 (6H, м), 4,09 (2H, с), 4,58-4,64 (1H, м), 4,98 (2H, с), 6,72-6,77 (1H, м), 6,85-6,91 (4H, м), 7,08 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,17-7,26 (4H, м), 7,38 (1H, с)

(-)ESI-МС (m/z): 454 (M-Na-H)⁻

Пример 12

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 3:

(1) трет-бутил[4-[[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]

5 амино]этил]фенил]амино]фенокси]ацетат

(+)ESI-МС (m/z): 597 (M+H)⁺

(2) трет-бутил[4-[[4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]

амино]этил]фенил](метил)амино]фенокси]ацетат

(+)ESI-МС (m/z): 611 (M+H)⁺

10 Пример 13

К раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-[4-[(4-
гидроксифенил)тио]фенил]этил]карбамата (195 мг) и карбоната калия (59 мг) в N,N-
диметилформамиде (3 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (84 мг) и смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и
15 водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом
магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной
хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил[4-[[4-[2-
[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]
фенокси]ацетата (168 мг).

20 (+)ESI-МС (m/z): 636 (M+Na)⁺

Получение 12

К раствору 4-бром-2-фторбензоата (1,5 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли
бис(пинаколято)дибор (1,8 г), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен-палладий
(II)дихлориддихлорметан (1:1) (263 мг) и ацетат калия (1,9 г) и смесь перемешивали
25 при 100°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и
водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния
и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле
(гексан/этилацетат=5/1) с получением метил-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)бензоата (350 мг).

30 (+)ESI-МС (m/z): 303 (M+Na)⁺

Получение 13

К раствору метил-4-бром-2-метоксибензоата (2,0 г) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли
бис(пинаколято)дибор (2,07 г), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (286 мг) и
ацетат калия (2,4 г) и смесь перемешивали при 95°C в течение 10 часов в атмосфере
35 азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали
рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной
хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением метил 2-метокси-4-
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,0 г).

(+)ESI-МС (m/z): 293 (M+H)⁺

40 Получение 14

К суспензии метил-2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата
(2,0 г) в ацетоне (70 мл) и воде (70 мл) добавляли ацетат аммония (1,11 г) и периодат
натрия (3,08 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов.
Растворитель выпаривали и остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой
45 отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при
пониженном давлении с получением [3-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой
кислоты (1,4 г).

(+)ESI-МС (m/z): 209 (M-H)⁺

Получение 15

50 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 14.

(1) [3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 197 (M-H)⁻

(2) [2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 213 (M-H)⁻

(3) [4-(этоксикарбонил)-2-метоксифенил]бороновая кислота

(+)ESI-МС (m/z): 223 (M-H)⁻

Получение 16

- 5 К раствору этил-3-метокси-4-[[трифторметил]сульфонил]окси]бензоата (1,52 г) в 1,4-диоксане (35 мл) добавляли бис(пинаколято)дибор (1,18 г), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлориддихлорметан (1:1) (309 мг) и ацетат калия (1,36 г) и смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали
- 10 рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=5/1) с получением этил-3-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (700 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 293 (M+H)⁺

Получение 17

- 15 Следующее соединение получали аналогично методике получения 16:
Метил-3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

(+)ESI-МС (m/z): 297 (M+H)⁺

Получение 18

- 20 К раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]карбамата (5,0 г) и 2,6-лутидина (2,97 мл) в дихлорметане (75 мл) по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,36 мл) при -70°C в атмосфере азота, смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором
- 25 бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением 4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенилтрифторметансульфоната (6,6 г).

(+)ESI-МС (m/z): 546 (M+Na)⁺

- 30 Получение 19

- К раствору метил-4-бром-2-метилбензоата (6,9 г) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли бис(пинаколято)дибор (8,03 г), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (1,69 г) и ацетат калия (8,87 г) и смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали
- 35 1н. хлористоводородной кислотой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. К суспензии неочищенного продукта (11 г) в ацетоне (200 мл) и воде (200 мл) добавляли ацетат аммония (5,1 г) и периодат натрия (14,1 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель выпаривали и смесь разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом,
- 40 сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диизопропиловым эфиром с получением [3-метил-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (2,65 г).

(+)ESI-МС (m/z): 193 (M-H)⁺

Получение 20

- 45 К раствору 4-гидрокси-2,3-диметилбензальдегида (1,9 г) и пиридина (5,12 мл) в дихлорметане (40 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,34 мл) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и выпаривали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната
- 50 натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-формил-2,3-диметилфенилтрифторметансульфоната (2,7 г).

(+)ESI-МС (m/z): 281 (M-H)⁻

Получение 21

К раствору 4-формил-2,3-диметилфенилтрифторметансульфоната (2,5 г) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли бис(пинаколято)дибор (2,47 г), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлориддихлорметан (1:1) (1,09 г) и ацетат калия (2,61 г) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов в атмосфере азота.

- 5 Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 1н. хлористоводородной кислотой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. К суспензии неочищенного продукта в ацетоне (80 мл) и воде (80 мл) добавляли ацетат аммония (1,4 г) и периодат натрия (3,95 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель выпаривали и смесь разбавляли
- 10 этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=1/1) с получением (4-формил-2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (560 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 177 (M-H)⁻

- 15 Получение 22

К раствору N-бензил-N-[2-(4-бромфенил)этил]карбамата (1,3 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (20 мл) добавляли [4-(метоксикарбонил)-2-метилфенил]бороновую кислоту (792 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (360 мг) и водный раствор карбоната натрия (2М, 4,1 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь

- 20 разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением метил-4'-[2-[[бензилокси]карбонил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (660 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 426 (M+Na)⁺

- 25 Получение 23

К раствору 2,2,2-трифтор-N-[3-(4-иодфенил)пропил]ацетамида (2,5 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) добавляли [4-(метоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (1,51 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (809 мг) и водный раствор карбоната натрия (2М, 7 мл) и смесь перемешивали при 75°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Смесь

30 разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил-4'-[3-[(трифторацетил)амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (920 мг).

МС (m/z): 366 (M+H)

- 35 Получение 24

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 23:

этил-4'-[2-[[бензилокси]карбонил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 434 (M+H)

Получение 25

- 40 Смесь метил-4'-[3-[(трифторацетил)амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (920 мг), 4н. гидрохлорида в этаноле (2 мл) и этанола (2 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток
- 45 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:1) с получением этил-4'-(3-аминопропил)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (200 мг) в виде бесцветной пены.

МС (m/z): 284 (M+H)

Получение 26

- 50 К раствору этил-(1R)-1-(6-хлоро-3-пиридил)-2-[[3-(4-иодфенил)пропил]амино]этанола (2,0 г) в тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (53 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением

трет-бутил[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][3-(4-иодфенил)пропил]карбамата (2,62 г).

МС (m/z): 517 (M+H)

Получение 27

- 5 К раствору 2,2,2-трифтор-N-[(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]ацетамида в диоксане (10 мл) добавляли 1н. гидроксид натрия (12 мл) и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали с получением [(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]амина (2,34 г) в виде желтого масла.

- 10 МС (m/z): 262 (M+H)

Получение 28

Раствор [(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]амина (1,0 г) и 2-хлор-5-[(2R)-2-оксиранил]пиридина (298 мг) в этаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь выпаривали в вакууме. К остатку добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (418 мг) и тетрагидрофуран (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=1/1) с получением трет-бутил[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]карбамата (700 мг).

МС (m/z): 517 (M+H)

- 20 Получение 29

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 28:

трет-бутил[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил][2-(4-гидроксифенил)этил]карбамат

МС (m/z): 393 (M+H)

Получение 30

- 25 В атмосфере азота при -60°C к раствору трет-бутил[2-(4-гидроксифенил)этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамата (570 мг) и 2,6-лутидина (0,22 мл) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,28 мл) и смесь перемешивали при этой температуре в течение одного часа. Оставшуюся смесь выливали в водный аммиак, водную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали последовательно 1н. хлористоводородной кислотой, водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат =1:1) с получением 4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]фенилтрифторметансульфоната (640 мг) в виде бесцветной пены.

МС (m/z): 491 (M+H)

Получение 31

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 30:

4-[2-[(трет-бутоксикарбонил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-хлорфенил)этил]амино]пропил]

- 40 фенилтрифторметансульфонат

МС (m/z): 538 (M+H)

Получение 32

- К раствору 2,2,2-трифтор-N-[(1R)-1-метил-2-фенилэтил]ацетамида (3,75 г) в смеси уксусная кислота (32 мл) - вода (6,5 мл) - серная кислота (0,97 мл) добавляли йод (1,65 г) и дигидрат йодной кислоты (740 мг) при комнатной температуре и смесь нагревали до 60-80°C в течение 5 часов. После того, как смеси давали остыть до комнатной температуры, смесь распределяли между смесью гексан/этилацетат и водой. Органический слой отделяли, промывали последовательно водой, раствором сульфита натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток перекристаллизовывали из диизопропилового эфира (44 мл) с получением 2,2,2-трифтор-N-[(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]ацетамида (2,15 г) в виде бесцветных игл.

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, д, J=7 Гц), 2,74 (1H, дд, J=14,7 Гц), 2,85 (1H, дд, J=

14,6 Гц), 4,26 (1H, м), 6,04 (1H, ушир. с), 6,92 (2H, д, J=8 Гц), 7,65 (2H, д, J=8 Гц)

(+)ESI-МС (m/z): 380 (M+Na)⁺

Получение 33

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 32:

5 2,2,2-трифтор-N-[3-(4-иодфенил)пропил]ацетамид

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,90 (2H, квинтет, J=7 Гц), 2,62 (2H, т, J=7 Гц), 3,38 (2H, кв, J=7 Гц), 6,26 (1H, ушир. с), 6,93 (2H, д, J=8 Гц), 7,62 (2H, д, J=8 Гц)

(+)ESI-МС (m/z): 380 (M+Na)⁺

Получение 34

10 К смеси гидрохлорида 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты (15,0 г), (1R)-2-амино-1-(3-хлорфенил)этанола (18,8 г) и 1-гидроксibenзотриазола (14,6 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (26,0 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, 15 промывали последовательно раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, гексан/этилацетат) с получением N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-3-(4-гидроксифенил)пропанамида (11,61 г) в виде белого аморфного порошка.

20 МС (m/z): 320 (M+H)

Получение 35

К раствору N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-3-(4-гидроксифенил)пропанамида (11,61 г) в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли комплекс боран-метилсульфид (10M, 11,9 мл) при 0°C и смесь нагревали до 80°C в течение одного часа. После остывания до 25 комнатной температуры к смеси добавляли 2н. хлористоводородную кислоту (20 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 80°C в течение одного часа. После остывания до комнатной температуры в смесь добавляли 1н. гидроксид натрия (40 мл) и ди-трет-бутилбикарбонат (8,72 г) и перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Смесь 30 распределяли между смесью гексан/этилацетат и водой. Органический слой отделяли, промывали последовательно водой, раствором сульфита натрия, водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, гексан/этилацетат) с получением трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][3-(4-гидроксифенил)пропил]карбамата (11,36 г) в виде белого порошка.

35 МС (m/z): 406 (M+H)

Получение 36

Смесь метил-4'-[2-[(бензилокси)карбонил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (650 мг), формиата аммония в (500 мг) и порошка палладия на угле (400 мг) в метаноле (10 мл) и воде (1,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 40 часов. Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали с получением метил-4'-(2-аминоэтил)-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (380 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 270 (M+H)⁺

Получение 37

45 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 36:

(1) этил-4'-(2-аминоэтил)-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 300 (M+H)

(2) трет-бутил[2-(4-гидроксифенил)этил][(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат

50 МС (m/z): 359 (M+H)

Получение 38

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 14: трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4'-формил-2',3'-диметил-1,1'-

бифенил-4-ил)этил]карбамат

(+)ESI-МС (m/z): 530 (M+Na)⁺

Пример 14

К раствору трет-бутил[2-(4-бромфенил)этил]-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]

карбамата (365 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (6 мл) добавляли [4-(этоксикарбонил)-2-метоксифенил]бороновую кислоту (216 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (46 мг) и водный раствор карбоната натрия (2М, 0,85 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой.

Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением этил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (222 мг).

МС (m/z): 554 (M+H)⁺

Пример 15

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 14:

(1) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,92 (3H, с), 5,0-5,3 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (10H, м), 8,13 (1H, ушир. с), 8,85 (1H, ушир. с), 9,42 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 440 (M+H)

(2) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,17 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,83 (3H, с), 5,0-5,2 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (10H, м), 8,11 (1H, ушир. с), 8,86 (1H, ушир. с), 9,37 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 440 (M+H)

(3) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,17 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,28 (3H, с), 2,8-3,8 (5H, м), 5,0-5,3 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,6 (8H, м), 7,7-7,9 (2H, м), 8,11 (1H, ушир. с), 8,86 (1H, ушир. с), 9,39 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 424 (M+H)

(4) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2S)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,91 (3H, с), 5,0-5,3 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (11H, м), 8,77 (1H, ушир. с), 9,13 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 440 (M+H)

(5) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,15 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,92 (3H, с), 5,0-5,2 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,6 (9H, м), 7,7-7,9 (3H, м), 8,81 (1H, ушир. с), 9,31 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 406 (M+H)

(6) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,17 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,28 (3H, с), 2,8-3,8 (5H, м), 5,0-5,2 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,6 (9H, м), 7,7-7,9 (3H, м), 8,81 (1H, ушир. с), 9,24 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 390 (M+H)

(7) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2S)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,27 (3H, с), 2,8-3,8 (5H, м), 5,0-5,2 (1H, м), 6,2-6,3 (1H, м), 7,2-7,6 (9H, м), 7,7-7,9 (3H, м), 8,80 (1H, ушир. с), 9,35 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 390 (M+H)

(8) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-изопропилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,30 (6H, д, J=5,8 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 4,6-4,9 (1H, м), 5,0-5,3 (1H, м), 6,2-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (11H, м), 8,82 (1H, ушир. с), 9,24 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 468 (M+H)

(9) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-изопропилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,12 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,30 (6H, д, J=5,8 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 4,6-4,9 (1H, м), 5,0-5,3 (1H, м), 6,2-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м), 8,82 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 434 (M+H)

(10) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-циклогексилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-2,0 (10H, м), 2,8-3,8 (5H, м), 4,65 (1H, м), 5,0-5,2 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,9 (11H, м), 8,79 (1H, ушир. с), 9,10 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 508 (M+H)

(11) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-циклогексилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-2,0 (10H, м), 2,8-3,8 (5H, м), 4,65 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,1-7,9 (12H, м)

МС (m/z): 474 (M+H)

(12) метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 562 (M+Na)⁺

(13) метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 544 (M+H)⁺

Пример 16

К раствору 4-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенилтрифторметансульфоната (300 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) добавляли [3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (125 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (53 мг) и водный раствор карбоната натрия (2M, 0,6 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (230 мг).

(+)ESI-МС (m/z): 528 (M+H)⁺

Пример 17

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 16: метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 546 (M+Na)⁺

Пример 18

К раствору этил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)][(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (220 мг) в этаноле (2,0 мл) добавляли 1н. водный раствор гидроксида натрия (1,2 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли выпариванием, водный раствор подкисляли 1н. хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта бензойной кислоты. К

раствору продукта в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли 4н. хлористый водород в диоксане (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-

5 бифенил-4-карбоновой кислоты (83 мг).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,02-3,27 (6H, м), 3,82 (3H, с), 4,98-5,02 (1H, м), 6,35 (1H, ушир.), 7,30-7,64 (11H, м), 9,05 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

Пример 19

10 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 18:

(1) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,01-3,34 (6H, м), 3,92 (3H, с), 5,02-5,06 (1H, м), 6,37 (1H, ушир.), 7,26-7,48 (9H, м), 7,74 (2H, д, J=7,9 Гц), 9,25 (1H, ушир.)

15 (-)ESI-МС (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

(2) гидрохлорид 2-хлор-4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,01-3,34 (6H, м), 4,99-5,03 (1H, м), 6,36 (1H, ушир.), 7,37-7,55 (9H, м), 7,93-8,03 (2H, м), 9,10 (1H, ушир.)

20 (-)ESI-МС (m/z): 424 (M-HCl-H)⁻

(3) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,01-3,33 (6H, м), 4,98-5,03 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 7,35-7,47 (6H, м), 7,61-7,98 (5H, м), 9,10 (1H, ушир.)

25 (-)ESI-МС (m/z): 412 (M-HCl-H)⁻

(4) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,60 (3H, с), 3,01-3,34 (6H, м), 4,98-5,02 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 7,36-7,60 (8H, м), 7,72 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,91 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,25 (1H, ушир.)

30 (-)ESI-МС (m/z): 408 (M-HCl-H)⁻

Пример 20

К раствору трет-бутил[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил][2-(4'-формил-2',3'-диметил-1,1'-бифенил-4-ил)этил]карбамата в ацетонитриле (2,5 мл) и буферного раствора с pH 4 (дигидрофосфат натрия) (1,3 мл) добавляли 30%-ный раствор перекиси водорода (60 мкл) и 80%-ный хлорит натрия (128 мг) при температуре ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением продукта бензойной кислоты. К раствору продукта в тетрагидрофуране (1,0 мл) добавляли 4н. гидрохлорид в диоксане (1,18 мл) и смесь перемешивали при комнатной

40 температуре в течение 12 часов. Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением гидрохлорида 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,3-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (140 мг).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,14 (3H, с), 2,45 (3H, с), 3,00-3,34 (6H, м), 4,99-5,03 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 7,07 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,05-7,59 (9H, м), 9,25 (1H, ушир.)

45 (-)ESI-МС (m/z): 422 (M-HCl-H)⁻

Пример 21

Раствор этил-4'-(3-аминопропил)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (200 мг) и 2-хлор-5-[[2R)-2-оксиранил]пиридина (71,5 мг) в этаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:1) с получением этил-4'-[3-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (96 мг) в виде бесцветной пены.

МС (m/z): 439 (M+H)

Пример 22

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 21.

(1) метил-4'-[2-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

5 (+)ESI-МС (m/z): 425 (M+H)⁺

(2) этил-4'-[2-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 454 (M⁺)

Пример 23

10 К раствору этил-4'-[3-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (96 мг) в тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (53 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем выпаривали. К остатку добавляли 1н. раствор гидроксида натрия (0,5 мл) и метанол (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

15 Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=1/1) с получением 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (100 мг) в виде бесцветной пены.

20 МС (m/z): 512 (M+H)

Пример 24

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 23.

25 (1) 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

(+ESI)-МС (m/z): 509 (M-H)⁻

(2) 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 527 (M+H)

Пример 25

30 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновую кислоту (100 мг), формиат аммония (50 мг) и порошок палладия на углероде (30 мг) в метаноле (5 мл) и воде (1,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Смесь остатка подвергали хроматографии (хлороформ-метанол) на силикагеле с получением 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (90 мг) в виде бесцветной пены.

40 МС (m/z): 477 (M+H)

Пример 26

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 25:

(1) 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

45 (+)ESI-МС (m/z): 475 (M-H)⁻

(2) 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 493 (M+H)

(3) 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

50 МС (m/z): 507 (M+H)

(4) 4'-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 477 (M+H)

Пример 27

Раствор трет-бутил-4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (90 мг) и 4н хлористого водорода в диоксане (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением дигидрохлорида 4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (80 мг) в виде белого твердого вещества.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,90-3,90 (8H, м), 5,10-5,20 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=8 Гц),

7,65-7,85 (6H, м), 8,05 (1H, д, J=8 Гц), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,70-8,85 (2H, м)

МС (m/z): 377 (M+H)

Пример 28

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 27:

(1) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метил-

1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,10-3,80 (6H, м), 3,90 (3H, с), 5,10-5,20 (1H, м), 7,40-7,70

(7H, м), 7,8-7,90 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,70-8,85 (2H, м)

(-)ESI-МС (m/z): 375 (M-2HCl-H)⁻

(2) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метокси-

1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,10-3,80 (6H, м), 3,90 (3H, с), 5,10-5,20 (1H, м), 7,40-7,70

(7H, м), 7,80-7,90 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,70-8,85 (2H, м)

МС (m/z): 393 (M+H)

(3) дигидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-2-метокси-

1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,90-3,90 (8H, м), 3,95 (3H, с), 5,10-5,20 (1H, м), 7,35 (1H,

д, J=8 Гц), 7,65-7,85 (6H, м), 8,05 (1H, д, J=8 Гц), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,70-8,85 (2H, м)

МС (m/z): 407 (M+H)

(4) дигидрохлорид 2-хлор-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-

бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,10-3,80 (6H, м), 5,10-5,20 (1H, м), 7,40-7,70 (7H, м), 7,90-

8,10 (2H, м), 8,70-8,85 (2H, м)

МС (m/z): 397 (M+H)

(5) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-

бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,70 (3H, д, J=6 Гц), 3,30-3,90 (6H, м), 5,10-5,20 (1H, м),

7,40-7,70 (7H, м), 7,80-7,90 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,70-8,85 (2H, м)

МС (m/z): 377 (M+H)

(6) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метил-

1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,00-2,15 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,60-3,30 (6H, м), 5,00-5,10

(1H, м), 7,20-7,60 (9H, м), 7,75-7,90 (2H, м)

МС (m/z): 424 (M+H)

Пример 29

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 23:

(1) этил-4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]

амино]пропил]-2-метокси-1,1'-фебинил-4-карбоксилат

МС (m/z): 569 (M+H)

(2) метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]

этил]-2-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 512 (M+H)

(3) метил-4'-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-

гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 524 (M+H)

(4) метил-4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 538 (M+H)

5 (5) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,92 (3H, с), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-7,5 (4H, м), 7,7-7,9 (4H, м), 8,2-8,4 (1H, м), 8,8-9,0 (2H, м), 9,36 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 407 (M+H)

10 (6) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 3,83 (3H, с), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-7,8 (7H, м), 7,8-8,0 (1H, м), 8,2-8,5 (1H, м), 8,7-9,0 (2H, м), 9,02 (1H, ушир. с), 9,36 (1H, ушир. с)

15 МС (m/z): 407 (M+H)

(7) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,48 (3H, с), 2,8-3,8 (5H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-7,5 (5H, м), 7,8-8,0 (3H, м), 8,37 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,78 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,87 (1H, с), 9,04 (1H, ушир. с), 9,35 (1H, ушир. с)

20 МС (m/z): 391 (M+H)

(8) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,60 (3H, с), 2,8-3,8 (5H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-8,0 (8H, м), 8,37 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,79 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,87 (1H, с), 9,05 (1H, ушир. с), 9,35 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 391 (M+H)

(9) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изопропилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

30 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,31 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 4,6-4,9 (1H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-7,5 (4H, м), 7,6-8,0 (4H, м), 8,37 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,80 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,88 (1H, с), 9,02 (1H, ушир. с), 9,35 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 435 (M+H)

35 (10) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2S)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,2-8,1 (8H, м), 8,57 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,81 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,90 (1H, с), 9,10 (1H, ушир. с), 9,56 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 357 (M-H)

40 (11) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2S)-2-гидрокси-2-(6-хлор-3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,17 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,39 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,6-8,2 (7H, м), 8,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,86 (1H, ушир. с), 9,22 (1H, ушир. с)

45 МС (m/z): 409 (M-H)

(12) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(6-хлор-3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид

50 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,8-3,8 (5H, м), 5,1-5,3 (1H, м), 7,38 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,6-8,2 (7H, м), 8,49 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,86 (1H, ушир. с), 9,45 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 409 (M-H)

(13) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-циклогексилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,15 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-2,0 (10H, м), 2,7-3,8 (5H, м), 4,65 (1H, м), 5,31 (1H, м), 7,2-7,5 (5H, м), 7,6-7,8 (2H, м), 7,9-8,0 (1H, м), 8,45 (1H, м), 8,82 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,90 (1H, с), 9,07 (1H, ушир. с), 9,43 (1H, ушир. с)

МС (m/z): 475 (M+H)

5 Пример 30

К раствору этил-4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилата в этаноле (5,0 мл) добавляли 1н. гидроксид натрия (1,0 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и 1н. хлористоводородной кислотой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=1/1) с получением 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-2-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты (100 мг).

15 МС (m/z): 541 (M+H)

Пример 31

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 30:

(1) 4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

20 МС (m/z): 497 (M+H)

(2) 4'-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 511 (M+H)

(3) 4'-[3-[(трет-бутоксикарбонил)](2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

25 МС (m/z): 524 (M+H)

Получение 39

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 34:

N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-3-(3-гидроксифенил)пропанамид

30 МС (m/z): 320 (M+H)

Получение 40

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 35.

трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[3-(3-гидроксифенил)пропил]карбамат

35 МС (m/z): 405 (M+H)

Получение 41

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 30:

(1) трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[3-[3-

40 [[(трифторметил)сульфонил]окси]фенил]пропил]карбамат

МС (m/z): 537 (M+H)

(2) 4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенилтрифторметансульфонат

МС (m/z): 525 (M+H)

45 (3) метил-4-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1-нафтоат

МС (m/z): 358 (M+Na)

(4) метил-[4-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]фенил]ацетат

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,63 (3H, с), 3,90 (2H, с), 7,46 (4H, с)

(5) метил-[3-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]фенил]ацетат

50 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,63 (3H, с), 3,83 (2H, с), 7,30-7,60 (4H, м)

(6) 5-гидрокси-1-нафтилтрифторметансульфонат

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 6,80 (2H, д, J=8 Гц), 7,20 (2H, т, J=8 Гц), 7,50 (2H, д, J=8 Гц)

(7) этил-5-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1-нафтоат

(8) 4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]фенилтрифторметансульфонат

МС (m/z): 490 (M+H)

(9) метил-4-(бензилокси)-2-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]бензоат

5 МС (m/z): 413 (M+Na)

(10) метил-5-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]-1,1'-бифенил-2-карбоксилат

МС (m/z): 383 (M+Na)

Получение 42

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

10 21:

(1) 4-[2-[[[(2R)-2-(5,6-дихлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенол

МС (m/z): 327 (M+H)

(2) 4-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]фенол

МС (m/z): 258 (M+H)

15 Получение 43

К раствору 4-[2-[[[(2R)-2-(5,6-дихлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенола (850 мг) в уксусной кислоте (15 мл) и воде (1,0 мл) добавляли тетраметиламмонийбромид (5,2 мг) и цинковую пыль (509 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением 4-[2-[[[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенола (500 мг) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 292 (M+H)

25 Получение 44

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

26:

(1) трет-бутил-N-[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-(4-гидроксифенил)этил]карбамат

30 МС (m/z): 393 (M+H)

(2) трет-бутил-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]-N-[2-(4-гидроксифенил)этил]карбамат

МС (m/z): 358 (M+H)

Получение 45

К раствору бензамида (1,42 г) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли гидрид натрия (611 мг) и 4-бромбензолсульфонилхлорид (3,0 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением N-бензоил-4-бромобензолсульфонамида (2,1 г) в виде бесцветного порошка.

40 ЯМР (CDCl₃, δ): 7,20-8,10 (8H, м)

Получение 46

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

12:

(1) 2-фенокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид

45 МС (m/z): 325 (M+H)

(2) N-бензоил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид

МС (m/z): 386 (M-H)

(3) метил-2-изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

МС (m/z): 319 (M+H)

50 (4) метил-2-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

МС (m/z): 327 (M+Na)

(5) метил-2-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат

МС (m/z): 327 (M+Na)

(6) бензил-(1R)-1-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил] этилкарбамат

МС (m/z): 396 (M+H)

Получение 47

5 Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 1: 4-метокси-1-нафтойная кислота

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 7,00 (1H, д, J=6 Гц), 7,50-7,70 (2H, м), 8,20-8,30 (2H, м),

9,00 (1H, д, J=8 Гц)

Получение 48

10 В атмосфере азота в 4-метокси-1-нафтойную кислоту (4,33 г) в дихлорметане (45 мл) по каплям добавляли трибромид бора (1М в дихлорметане, 63 мл) при 0°C, смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Полученную смесь выливали в ледяную воду и осадок собирали фильтрованием. Осадок на фильтре добавляли к смеси воды и этилацетата и затем доводили до pH 9 1н. гидроксидом натрия. После разделения

15 органический слой сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали в вакууме до получения 4-гидрокси-1-нафтойной кислоты (2,19 г) в виде бесцветного порошка.

МС (m/z): 187 (M-H)

Получение 49

20 К раствору 4-гидрокси-1-нафтойной кислоты (2,18 г) в метаноле (15 мл) добавляли серную кислоту (1,0 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Раствор разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали рассолом. Экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали этилацетатом и гексаном колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-гидрокси-1-нафтоата (1,64 г) в виде белого твердого

25 вещества.

МС (m/z): 239 (M+Na)

Получение 50

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 16:

30 (1) метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтоат

МС (m/z): 313 (M+H)

(2) метил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,66 (12H, с), 3,60 (3H, с), 3,70 (2H, с), 7,20 (2H, д, J=8

Гц), 7,60 (2H, д, J=8 Гц)

35 (3) метил-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетат

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 3,60 (3H, с), 3,82 (2H, с), 7,20-7,60 (6H, м)

(4) метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,1'-бифенил-2-карбоксилат

МС (m/z): 361 (M+Na)

Получение 51

40 К раствору 4-бром-2-фторбензальдегида (5,0 г) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли фенол (2,78 г) и карбонат калия (4,08 г) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Раствор разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали рассолом. Экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали этилацетатом и гексаном

45 колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-бromo-2-фенокси-1-бензальдегида (7,3 г) в виде белого твердого вещества.

ЯМР (CDCl₃, δ): 6,90-7,60 (7H, м), 7,80 (1H, д, J=8 Гц), 10,48 (1H, с)

Получение 52

50 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 14:

(1) 4-(2-метокси-2-охозтил)фенилбороновая кислота

МС (m/z): 193 (M-H)

(2) 3-(2-метокси-2-охозтил)фенилбороновая кислота

МС (m/z): 194 (M+H)

(3) 4-[(2R)-2-[(бензилокси)карбонил]амино]пропил]фенилбороновая кислота

МС (m/z): 312 (M-H)

(4) 4-[2-[N-бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]фенилбороновая кислота

5 (-)ESI-МС m/z: 354 (M-H)⁻

Получение 53

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

23:

(1) метил-[4'-[(2R)-2-[(бензилокси)карбонил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]ацетат

10 МС (m/z): 418 (M+H)

(2) этил-5-[4-[(2R)-2-[(бензилокси)карбонил]амино]пропил]фенил]-1-нафтоат

МС (m/z): 490 (M+Na)

(3) метил-5-(бензилокси)-1,1'-бифенил-2-карбоксилат

МС (m/z): 341 (M+Na)

15 Получение 54

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

36:

(1) метил[4'-[(2R)-2-аминопропил]-1,1'-бифенил-4-ил]ацетат

МС (m/z): 284 (M+H)

20 (2) этил-5-[4-[(2R)-2-аминопропил]фенил]-1-нафтоат

МС (m/z): 356 (M+Na)

(3) метил-5-гидрокси-1,1'-бифенил-2-карбоксилат

МС (m/z): 251 (M+Na)

Получение 55

25 К смеси 5-гидрокси-1-нафтилтрифторметансульфоната (8,0 г) в N,N-диметилформамиде

(35 мл) и этаноле (5,0 мл) добавляли 1,3-бис(дифенилфосфин)пропан (621 мг), ацетат палладия(II) (3,7 мг) и триэтиламин (1,35 г) и смесь перемешивали при 100°C в течение одного часа в атмосфере монооксида углерода. Смесь разбавляли этилацетатом и водой.

Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и

30 выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(гексан/этилацетат=5/1) с получением этил-5-гидрокси-1-нафтоата (1,7 г) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 239 (M+Na)

Получение 56

35 К раствору 4-бром-2-фторбензойной кислоты (2,0 г) в тетрагидрофуране (15 мл) по каплям добавляли 2М изобутилмагнийбромид в диэтиловом эфире (13,5 мл) при охлаждении на льду, смесь перемешивали при 0°C в течение одного часа. Смесь

разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. К раствору остатка в N,N-

40 диметилформамиде (20 мл) добавляли метилиодид (1,14 г) и карбонат калия (1,89 г) и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и

водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

45 (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил-4-бром-2-изобутилбензоата (1,5 г) в виде бесцветного масла.

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,80 (6H, д, J=8 Гц), 1,80-2,00 (1H, м), 2,80 (2H, д, J=8 Гц), 3,80 (3H, с), 7,40-7,80 (3H, м)

Получение 57

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

50 56:

(1) метил-4-бром-2-изопропилбензоат

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,20 (6H, д, J=7 Гц), 3,50-3,60 (1H, м), 3,83 (1H, с), 7,50-7,70 (3H, м)

МС (m/z): 516 (M+H)

(2) метил-4-бром-2-пропилбензоат

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,85 (3H, т, J=7 Гц), 1,40-1,70 (2H, м), 2,80-3,00 (2H, м), 3,82 (3H, с), 7,60-7,70 (3H, м)

Получение 58

5 Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 28.
трет-бутил-N-((2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил)-N-[(1R)-2-(4-иодфенил)-1-метилэтил]
карбамат

МС (m/z): 482 (M+H)⁺

Получение 59

10 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 13.

(1) трет-бутил-N-бензил-N-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]
этил]карбамат

(+)ESI-МС m/z: 460 (M+Na)⁺

15 (2) 2-(1-пиперидинил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид

(+)ESI-МС m/z: 581 (M+Na)⁺

Получение 60

К раствору 2-(3-метоксифенил)этанамина (5,6 г) в дихлорметане (50 мл) добавляли 1М
трибромид бора в дихлорметане (75 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16
20 часов и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли насыщенный раствор бикарбоната
натрия (50 мл) и тетрагидрофуран (150 мл). Значение pH смеси сохраняли на уровне от 7
до 8 с помощью 1н. водного раствора гидроксида натрия. К смеси добавляли раствор ди-
трет-бутилдикарбоната (8,08 г) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали при 20°C в
течение одного часа. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой
25 отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали с
получением трет-бутил-2-(3-гидроксифенил)этилкарбамата (8,2 г).

(+)ESI-МС m/z: 260 (M+Na)⁺

Получение 61

К раствору трет-бутил-2-(3-гидроксифенил)этилкарбамата (730 мг) и карбоната калия
30 (893 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли метил-4-бром-(3-бромметил)бензоат
(1,52 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь
распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали
водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении.
Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с
35 получением метил-4-бромо-3-[[3-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]фенокси]метил]
бензоата (970 мг).

(+)ESI-МС m/z: 464 (M+H)⁺

Получение 62

К раствору метил-4-бромо-3-[[3-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]фенокси]метил]
40 бензоата (410 мг) в N,N-диметилацетамиде (4,0 мл) добавляли
дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (124 мг) и ацетат натрия (362 мг) и смесь
перемешивали при 130°C в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до
комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли,
промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали
45 колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением метил-3-
[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксилата (190 мг).

(+)ESI-МС m/z: 406 (M+Na)⁺

Получение 63

Следующие соединения получали аналогично методике примера 7.

50 (1) этил-6-[4-[2-[N-бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]фенил]никотинат

(+)ESI-МС m/z: 461 (M+H)⁺

(2) метил-4'-[2-[N-бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]-2,6-диметил-1,1'-
бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z: 474 (M+H)⁺

Получение 64

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 27.

(1) метил-3-(2-аминоэтил)-6Н-бензо[с]хромен-8-карбоксилат

5 (+)ESI-МС m/z: 284 (M+H)⁺

(2) гидрохлорид этил-6-[4-[2-(бензиламино)этил]фенил]никотината

(+)ESI-МС m/z: 361 (M+H)⁺

Получение 65

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения

10 16.

(1) 3-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенилтрифторметансульфонат

(+)ESI-МС m/z: 546 (M+Na)⁺

(2) 4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]

15 этил]-2-метоксифенилтрифторметансульфонат

(+)ESI-МС m/z: 576 (M+Na)⁺

(3) 4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]

этил]-2-хлорфенилтрифторметансульфонат

(+)ESI-МС m/z: 581 (M+Na)⁺

20 Получение 66

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 5. метил-4'-[2-(бензиламино)этил]-2,6-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z: 374 (M+H)⁺

Получение 67

25 К смеси гидрохлорида 3-хлор-4-гидроксифенилуксусной кислоты (2,96 г), (1R)-2-амино-

1-(3-хлорфенил)этанола (3,0 г) и 1-гидроксibenзотриазола (2,14 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид

(2,46 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали

30 последовательно раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением амидного продукта. К

раствору продукта в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 2М комплекс боран-диметилсульфид в тетрагидрофуране (23 мл) при комнатной температуре и смесь кипятили

с обратным холодильником в течение 30 минут. К смеси по каплям добавляли бн.

35 хлористоводородную кислоту (29,5 мл) при температуре ниже 10°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли порциями

3н. водный раствор гидроксида натрия (58 мл) при температуре ниже 10°C и ди-трет-

бутилдикарбонат (3,46 г) при комнатной температуре. Значение pH поддерживали на

40 комнатной температуре в течение одного часа. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния

и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением трет-бутил-N-[2-(3-хлор-4-

гидроксифенил)этил]-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (7,0 г).

45 (+)ESI-МС m/z: 448 (M+Na)⁺

Получение 68

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 67.

трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-(4-гидрокси-3-

метоксифенил)этил]карбамат

50 (+)ESI-МС m/z: 444 (M+Na)⁺

Получение 69

Смесь 4-бром-2-фторбензальдегида (3,0 г), пиперидина (2,93 мл) и карбоната калия (5,11 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов.

Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида аммония и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=9/1) с получением 4-бром-2-(1-пиперидинил)бензальдегида (3,5 г).

(+ESI)-МС m/z: 268 (M+H)⁺

Получение 70

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 23: трет-бутил-N-бензил-N-[2-(4-бромфенил)этил]карбамат

(+ESI)-МС m/z: 390 (M+H)⁺

Пример 32

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 7:

(1) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,05 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,35 (3H, д, J=6,2 Гц), 1,6-1,9 (2H, м), 2,8-3,8 (5H, м), 4,11 (2H, т, J=7,4 Гц), 5,0-5,3 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (11H, м), 8,55 (1H, ушир. с), 9,19 (1H, ушир. с)

МС m/z: 468 (M+H)

(2) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-гидрокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,8-3,0 (6H, м), 4,8-5,0 (1H, м), 6,33 (1H, м), 7,0-7,9 (11H, м)

МС m/z: 411 (M+H)

(3) гидрохлорид 3-гидрокси-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,12 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,9 (11H, м), 8,77 (1H, ушир. с), 9,03 (1H, ушир. с)

МС m/z: 392 (M+H)

(4) гидрохлорид 3-этокси-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,15 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,36 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,21 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 418 (M+H)

(5) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,03 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,12 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,74 (2H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,11 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 434 (M+H)

(6) гидрохлорид 3-бутокси-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,94 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,12 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,3-1,8 (4H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,15 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 448 (M+H)

(7) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-(пентилокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,89 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-1,8 (6H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,14 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 462 (M+H)

(8) гидрохлорид 3-(гептилокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,86 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,1-1,8 (10H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,14 (2H, кв, J=7,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 490 (M+H)

(9) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-изобутокси-

1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,03 (6H, т, J=6,2 Гц), 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,8-2,2 (1H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 3,93 (2H, д, J=6,2 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)
МС m/z: 448 (M+H)

5 (10) гидрохлорид 3-(аллилокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,77 (2H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 5,27 (1H, дд, J=1,8, 10,6 Гц), 5,40 (1H, дд, J=1,8, 17,2 Гц), 5,9-6,2 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

10 МС m/z: 432 (M+H)

(11) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-[(2-метил-2-пропенил)окси]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,69 (3H, с), 2,6-3,2 (5H, м), 4,77 (2H, м), 4,65 (2H, с), 4,9-5,1 (1H, м), 4,9-5,2 (2H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

15 МС m/z: 446 (M+H)

(12) гидрохлорид 3-(2-фторэтокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,16 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,3-4,8 (4H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,23 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

20 МС m/z: 438 (M+H)

(13) гидрохлорид 3-(2,2-дифторэтокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,3-4,7 (2H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,0-6,5 (2H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

25 МС m/z: 456 (M+H)

(14) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,7-5,1 (3H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

30 МС m/z: 472 (M-H)

(15) гидрохлорид 3-(2-гидроксиэтокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 3,8 (2H, м), 4,15 (2H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

35 МС m/z: 434 (M-H)

(16) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-(2-метоксиэтокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,12 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 3,33 (3H, с), 3,70 (2H, м), 4,29 (2H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

40 МС m/z: 450 (M+H)

(17) гидрохлорид 3-(3-фторпропокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,0-2,4 (2H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,25 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,56 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,83 (1H, т, J=6,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

45 МС m/z: 452 (M+H)

(18) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-(3,3,3-трифторпропокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (7H, м), 4,39 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

50 МС m/z: 488 (M+H)

(19) гидрохлорид 3-(циклопропилокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]

пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 432 (M+H)

5 (20) гидрохлорид 3-(циклобутилокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-2,4 (6H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 446 (M+H)

10 (21) гидрохлорид 3-(циклопентилокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,2-2,0 (8H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,9-5,1 (2H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 460 (M+H)

15 (22) гидрохлорид 3-(циклопропилметокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,2-0,7 (2H, м), 0,9-1,3 (6H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 4,03 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,7 (11H, м)

МС m/z: 446 (M+H)

20 (23) гидрохлорид 3-(циклогексилметокси)-4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,0-1,9 (14H, м), 2,6-3,2 (5H, м), 3,93 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-1,7 (11H, м)

МС m/z: 488 (M+H)

25 (24) 4'-[2-[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-нитрил
МС m/z: 457 (M+H)

(25) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 6,8-7,9 (16H, м)

МС m/z: 468 (M+H)

(26) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,8-3,3 (6H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 392 (M+H)

(27) гидрохлорид 3-этокси-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,35 (3H, т, J=6,8 Гц), 2,8-3,3 (6H, м), 4,20 (2H, кв, J=6,8 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 406 (M+H)

(28) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,6-1,9 (2H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,11 (2H, кв, J=6,8 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 420 (M+H)

(29) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,31 (6H, т, J=6,8 Гц), 2,9-3,4 (6H, м), 4,7-4,9 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 420 (M+H)

(30) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изобутоксид-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,02 (6H, т, J=6,8 Гц), 1,9-2,1 (1H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 3,92 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 434 (M+H)

5 (31) гидрохлорид 3-(аллилокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 3,92 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,72 (2H, м), 5,2-5,7 (2H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,0-6,2 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 418 (M+H)

10 (32) гидрохлорид 3-(2-фторэтокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 4,3-4,7 (3H, м), 4,8-4,9 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 424 (M+H)

15 (33) гидрохлорид 3-(3-фторпропокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,9-2,3 (2H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,25 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,56 (1H, т, J=5,9 Гц), 4,80 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 438 (M+H)

20 (34) гидрохлорид 3-(циклопропилокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 392 (M+H)

(35) гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

25 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,2-2,0 (10H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,64 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 460 (M+H)

(36) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

30 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 6,9-8,0 (17H, м)

МС m/z: 454 (M+H)

(37) гидрохлорид 3-(бензилокси)-4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

35 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 5,33 (2H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (17H, м)

МС m/z: 468 (M+H)

(38) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

40 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,9-3,4 (6H, м), 4,3-5,1 (2H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 460 (M+H)

(39) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

45 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,28 (3H, с), 2,9-3,4 (6H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 5,33 (2H, м), 6,22 (1H, м), 7,2-7,8 (12H, м)

МС m/z: 476 (M+H)

(40) гидрохлорид 4'-[2-[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

50 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,11 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)

МС m/z: 438 (M+H)

(41) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,99 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,10 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 4,03 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 450 (M-H)

(42) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,31 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,9-3,4 (6H, м), 4,81 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 438 (M+H)

(43) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,10 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,31 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,7-3,4 (5H, м), 4,82 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 450 (M-H)

(44) гидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,2-2,0 (10H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 4,65 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 490 (M-H)

(45) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,10 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,28 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 438 (M+H)

(46) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,29 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,9-3,4 (6H, м), 4,84 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,30 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 454 (M+H)

(47) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,00 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,12 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 4,03 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,32 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 468 (M-H)

(48) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,09 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,29 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,7-3,4 (5H, м), 4,82 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 6,32 (1H, м), 7,1-7,8 (11H, м)
МС m/z: 468 (M-H)

(49) дигидрохлорид 3-этокси-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,19 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,36 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,7-3,4 (5H, м), 4,23 (2H, кв, J=7,0 Гц), 5,1-5,3 (1H, м), 6,32 (1H, м), 7,2-7,9 (8H, м), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,7-8,9 (2H, м), 8,94 (1H, м), 9,20 (1H, м)

МС m/z: 421 (M+H)

(50) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,19 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 4,04 (2H, кв, J=7,4 Гц), 5,1-5,3 (1H, м), 6,32 (1H, м), 7,2-7,9 (8H, м), 8,25 (1H, д, J=8 Гц), 8,7-8,9 (2H, м), 8,94 (1H, м), 9,20 (1H, м)

МС m/z: 435 (M+H)

(51) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-изобутоксид-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (6H, т, J=6,8 Гц), 1,17 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,9-2,1 (1H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 3,93 (2H, д, J=6,4 Гц), 5,2-5,4 (1H, м), 7,2-7,9 (8H, м), 8,4 (1H, д, J=8 Гц), 8,7-8,9 (2H, м), 9,09 (1H, м), 9,42 (1H, м)

МС m/z: 449 (M+H)

5 (52) дигидрохлорид N-[[4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]карбонил]-1-фенилметансульфонамида

МС m/z: 528 (M-H)

(53) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

10 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,12 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,7-1,9 (2H, м), 2,7-3,4 (5H, м), 4,11 (2H, кв, J=7,4 Гц), 4,9-5,3 (1H, м), 7,2-7,8 (10H, м), 8,56 (1H, с)

МС m/z: 469 (M+H)

(54) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

15 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,29 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,9-3,4 (6H, м), 4,84 (1H, м), 4,9-5,1 (1H, м), 7,2-7,5 (4H, м), 7,6-7,9 (4H, м), 8,2-8,5 (1H, м), 8,7-8,9 (2H, м), 9,0-9,4 (2H, м)

МС m/z: 421 (M+H)

(55) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

20 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,5-1,9 (2H, м), 3,0-3,4 (6H, м), 4,11 (2H, кв, J=7,4 Гц), 5,0-5,3 (1H, м), 7,2-7,5 (4H, м), 7,6-7,9 (4H, м), 8,3-8,5 (1H, м), 8,7-8,9 (2H, м), 9,0-9,4 (2H, м)

МС m/z: 421 (M+H)

(56) дигидрохлорид 3-(циклогексилокси)-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

25 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,0-2,0 (10H, м), 2,9-3,4 (6H, м), 4,65 (1H, м), 5,0-5,3 (1H, м), 7,2-7,5 (4H, м), 7,6-8,0 (4H, м), 8,4-8,6 (1H, м), 8,7-8,9 (2H, м), 9,0-9,4 (2H, м)

МС m/z: 461 (M-H)

(57) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

30 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,01 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,6-1,9 (2H, м), 3,0-3,4 (6H, м), 4,11 (2H, кв, J=7,4 Гц), 5,0-5,3 (1H, м), 7,1-7,9 (9H, м), 8,46 (1H, с)

МС m/z: 453 (M-H)

(58) гидрохлорид 3-бутил-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

35 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,90 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,0-1,8 (9H, м), 2,8-3,8 (5H, м), 5,0-5,3 (1H, м), 6,3-6,4 (1H, м), 7,2-7,8 (11H, м)

МС m/z: 432 (M+H)

(59) гидрохлорид 3-(3-бутенил)-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

40 МС m/z: 430 (M+H)

(60) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]-2-метилпропил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС m/z: 482 (M+H)

45 (61) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС m/z: 434 (M+H)

(62) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

50 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,31 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,8-3,0 (6H, м), 4,79 (1H, кв, J=6,0 Гц), 4,8-5,0 (1H, м), 6,33 (1H, м), 7,0-7,9 (11H, м)

МС m/z: 454 (M+H)

(63) этил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]

- амино]этил]-1,1'-бифенил-3-карбоксилат
(+)ESI-МС m/z: 524 (M+H)⁺
(64) метил-3'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
5 (+)ESI-МС m/z: 510 (M+H)⁺
(65) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]этил]-2-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
(+)ESI-МС m/z: 550 (M+Na)⁺
(66) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
10 амино]этил]-3-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
(+)ESI-МС m/z: 566 (M+Na)⁺
(67) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]этил]-2'-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
(+)ESI-МС m/z: 540 (M+H)⁺
15 (68) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]этил]-2'-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
(+)ESI-МС m/z: 544 (M+H)⁺
(69) трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-[4'-формил-3'-(1-
пиперидинил)-1,1'-бифенил-4-ил]этил]карбамат
20 (+ESI)-МС m/z: 563 (M+H)⁺
(70) метил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 524 (M+H)
(71) этил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
25 амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоксилат
МС (m/z): 538 (M+H)
(72) метил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-3-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 542 (M+H)
30 (73) метил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 554 (M+H)
(74) метил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-3-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
35 МС (m/z): 558 (M+H)
(75) метил-4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 538 (M+H)
(76) метил-3'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
40 амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 523 (M+H)
(77) этил-3'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]
амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоксилат
МС (m/z): 538 (M+H)
45 (78) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-
гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС (m/z): 511 (M+H)
(79) трет-бутил-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]-N-[(1R)-2-(4'-формил-3'-
фенокси-1,1'-бифенил-4-ил)-1-метилэтил]карбамат
50 МС (m/z): 587 (M+H)
(80) трет-бутил-N-[2-(4'-формил-3'-фенокси-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-N-[(2R)-2-
гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат
МС (m/z): 539 (M+H)

(81) метил-[4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ил]ацетат

МС (m/z): 524 (M+H)

(82) метил-[4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-3-ил]ацетат

МС (m/z): 524 (M+H)

(83) метил-4-[4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенил]-1-нафтоат

МС (m/z): 575 (M+H)

(84) трет-бутил-N-[(1R)-2-[4'-[(бензоиламино)сульфонил]-1,1'-бифенил-4-ил]-1-метилэтил]-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]карбамат

МС (m/z): 650 (M+H)

(85) трет-бутил-N-[2-[4'-формил-3'-(1-пиперидинил)-1,1'-бифенил-4-ил]этил]-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]карбамат

МС (m/z): 529 (M+H)

(86) гидрохлорид 4'-[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-(2-метоксиэтокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС (m/z): 470 (M+H)

(87) гидрохлорид 3-(2-этоксиэтокси)-4'-[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС (m/z): 484 (M+H)

(88) гидрохлорид 4'-[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС (m/z): 438 (M+H)

(89) гидрохлорид 4'-[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС (m/z): 454 (M+H)

(90) гидрохлорид 4'-[2-[[2-(2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(2-метоксиэтокси)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,8-3,0 (6H, м), 3,32 (3H, с), 3,70 (2H, м), 4,29 (2H, м), 4,8-5,0 (1H, м), 6,33 (1H, м), 7,0-7,9 (12H, м)

МС m/z: 436 (M+H)

(91) гидрохлорид 3-(2-этоксиэтокси)-4'-[2-[[2-(2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

МС m/z: 450 (M+H)

(92) дигидрохлорид 3-[2-(диметиламино)этокси]-4'-[2-[[2-(2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,12 (3H, д, J=6,5 Гц), 2,8-3,6 (7H, м), 2,88 (6H, с), 4,58 (2H, м), 4,8-5,0 (1H, м), 6,33 (1H, м), 7,0-7,9 (12H, м)

МС m/z: 462 (M+H)

(93) гидрохлорид 4'-[2-[[2-(1S,2R)-2-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,98 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,31 (6H, д, J=6,0 Гц), 2,8-3,5 (5H, м), 4,79 (1H, кв, J=6,0 Гц), 5,0-5,2 (1H, м), 6,0 (1H, м), 6,7-7,9 (11H, м)

МС m/z: 450 (M+H)

Пример 33

К смеси 4'-[2-[[2-(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-нитрила (100 мг) в ДМФА (N,N-диметилформамид) (10 мл) добавляли азид натрия (30 мг) и хлорид аммония (30 мг), перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Полученную смесь

выливали в смесь этилацетата и воды и органический слой промывали рассолом. После того, как растворитель выпарили при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соответствующего тетразола. Полученный тетразол разбавляли бн. хлористым водородом в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь оставляли

при комнатной температуре на 4 часа. Смесь выпаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали эфиром с получением гидрохлорида (1R)-2-[[[(1R)-1-метил-2-[4'-(1H-тетразол-5-ил)-1,1'-бифенил-4-ил]этил]амино]-1-фенилэтанол (25 мг).

5 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,14 (3H, д, J=6,4 Гц), 2,6-3,2 (5H, м), 3,93 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,9-5,1 (1H, м), 6,24 (1H, м), 7,2-7,5 (7H, м), 7,77 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,94 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,15 (2H, д, J=8,0 Гц)

МС m/z: 400 (M+H)

Пример 34

10 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 30:

(1) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 510 (M+H)

(2) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоновая кислота

15 МС (m/z): 510 (M+H)

(3) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 528 (M+H)

20 (4) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 540 (M+H)

(5) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-хлор-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

25 МС (m/z): 544 (M+H)

(6) 4'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 524 (M+H)

(7) 3'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

30 МС (m/z): 523 (M+H)

(8) 3'-[3-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоновая кислота

МС (m/z): 510 (M+H)

35 (9) [4'-[(2R)-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]уксусная кислота

МС (m/z): 524 (M+H)

(10) 4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

40 МС (m/z): 497 (M+H)

(11) [4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ил]уксусная кислота

МС (m/z): 510 (M+H)

(12) 4-[4-[N-(2R)-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенил]-1-нафтойная кислота

45 МС (m/z): 561 (M+H)

Пример 35

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 27.

(1) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-

50 бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,70-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,40-7,60 (6H, м), 7,70-7,90 (4H, м), 8,10 (1H, д, J=8 Гц)

МС (m/z): 410 (M+H)

(2) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,60 (9H, м), 7,80-7,90 (1H, м), 8,10 (1H, с)

5 МС (m/z): 410 (M+H)

(3) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,80 (10H, м), 8,00 (1H, т, J=8 Гц)

10 МС (m/z): 428 (M+H)

(4) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,00 (3H, с), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,50 (8H, м), 7,70-7,80 (3H, м)

15 МС (m/z): 440 (M+H)

(5) гидрохлорид 3-хлор-4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,60 (6H, м), 7,70-7,90 (5H, м)

20 МС (m/z): 444 (M+H)

(6) гидрохлорид 4'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60 (3H, с), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,60 (10H, м), 7,90 (1H, с)

25 МС (m/z): 424 (M+H)

(7) гидрохлорид 3'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,60 (8H, м), 7,80 (2H, д, J=8 Гц), 8,10 (2H, д, J=8 Гц)

30 МС (m/z): 410 (M+H)

(8) гидрохлорид 3'-[3-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-3-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,80-2,10 (2H, м), 2,60-3,40 (6H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,60 (9H, м), 7,80-7,90 (2H, м), 8,20 (1H, с)

35 МС (m/z): 410 (M+H)

(9) гидрохлорид [4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]уксусной кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,05 (3H, д, J=6 Гц), 2,80-3,60 (7H, м), 5,00-5,15 (1H, м), 7,20-7,70 (12H, м)

40 МС (m/z): 424 (M+H)

(10) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(5-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,10-3,40 (6H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,40-8,10 (9H, м), 7,70-7,80 (2H, м)

45 МС (m/z): 397 (M+H)

(11) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,13 (3H, д, J=6 Гц), 2,70-2,80 (1H, м), 2,80-3,60 (4H, м), 5,30-5,40 (1H, м), 6,90-7,60 (7H, м), 7,90-8,00 (2H, м), 8,50-8,60 (1H, м), 8,80-8,90 (2H, м)

50 МС (m/z): 469 (M+H)

(12) дигидрохлорид 4'-(2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,00-3,50 (6H, м), 5,20-5,30 (1H, м), 7,00-7,70 (7H, м), 7,90-

8,00 (2H, м), 8,40-8,50 (1H, м), 8,80-8,90 (2H, м)

МС (m/z): 455 (M+H)

(13) гидрохлорид [4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ил]уксусной кислоты

5 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,90-3,40 (6H, м), 3,62 (2H, с), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,70 (12H, м)

МС (m/z): 410 (M+H)

(14) дигидрохлорид N-бензоил-4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-сульфонамида

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,01 (3H, д, J=6 Гц), 2,60-3,60 (5H, м), 5,00-5,15 (1H, м),

10 7,20-8,10 (13H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,70-8,80 (2H, м)

МС (m/z): 516 (M+H)

(15) дигидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(1-пиперидинил)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,50-1,80 (6H, д, м), 3,00-3,40 (10H, м), 5,00-5,10 (1H, м),

15 7,20-7,50 (7H, м), 7,70-7,80 (3H, м), 8,10-8,20 (2H, м)

МС (m/z): 445 (M+H)

Пример 36

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 21:

20 (1) метил-4'-[2-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

МС (m/z): 410 (M+H)

(2) метил-[4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]ацетат

МС (m/z): 438 (M+H)

25 (3) этил-5-[4-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенил]-1-нафтоат

МС (m/z): 489 (M+H)

(4) метил-4'-[2-[[[(2R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

30 МС (m/z): 410 (M+H)

(5) этил-6-[4-2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]никотинат

(+)ESI-МС m/z: 515 (M+H)⁺

35 (6) метил-4'-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,6-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z: 528 (M+H)⁺

Пример 37

В атмосфере азота к раствору метил-4'-[2-[[[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (110 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли

40 1М метилцинкхлорид в тетрагидрофуране (0,8 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (15,5 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов и затем выливали в водный раствор (60 мл) этилендиаминтетрауксусной кислоты (1 г).

Полученную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над

45 безводным сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:1) с получением метил-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(6-метил-3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (41 мг) в виде бесцветного масла.

МС (m/z): 391 (M+H)

50 Пример 38

Следующие соединения получали щелочным гидролизом сложного эфира каждого из указанных соединений по общепринятой методике:

(1) 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(6-метил-3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-

карбоксилат натрия

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,50 (3H, c), 2,60-2,90 (6H, м), 4,60-4,70 (1H, м), 7,10-7,40 (3H, м), 7,50-7,70 (5H, м), 7,90 (1H, д, J=8 Гц), 8,40 (1H, c)

(2) 4'-[2-[[2(R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-

5 карбоксилат натрий

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,80-3,80 (6H, м), 4,90 (1H, т, J=6 Гц), 7,10-7,90 (8H, м), 7,98 (2H, д, J=8 Гц), 8,30 (1H, д, J=2 Гц)

МС (m/z): 397 (M+H)

(3) 4'-[2-[[2(R)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-

10 карбоксилат натрий

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,70-3,50 (6H, м), 4,50-4,60 (1H, м), 7,10-7,60 (8H, м), 7,94 (2H, д, J=8 Гц)

МС (m/z): 396 (M+H)

Пример 39

15 Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой получения 29:

(1) метил-[4'-[(2R)-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-1,1'-бифенил-4-ил]ацетат

МС (m/z): 538 (M+H)

20 (2) этил-5-[4'-[(2R)-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]фенил]-1-нафтоат

МС (m/z): 589 (M+H)

Пример 40

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 18:

25 (1) гидрохлорид [4'-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-3-ил]уксусной кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,80-3,40 (6H, м), 3,65 (2H, c), 4,90-5,10 (1H, м), 7,20-7,70 (12H, м)

МС (m/z): 408 (M-H)

(2) гидрохлорид 4'-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-

30 бифенил-3-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,01-3,29 (6H, м), 4,97-5,02 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 6,90 (1H, м), 7,71-7,48 (9H, м), 7,89-7,95 (2H, м), 8,18 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,96 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

(3) гидрохлорид 3-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-6H-бензо[c]

35 хромен-8-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,00-3,28 (6H, м), 4,96-5,01 (1H, м), 5,20 (2H, c), 6,34 (1H, ушир.), 6,94-7,03 (2H, м), 7,34-7,47 (4H, м), 7,86-7,94 (4H, м), 8,94 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

40 (4) гидрохлорид 2-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-6H-бензо[c]хромен-8-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,00-3,26 (6H, м), 5,03-5,07 (1H, м), 5,19 (2H, c), 6,38 (1H, ушир.), 6,99 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,20-7,25 (2H, м), 7,35-7,48 (4H, м), 7,85-7,98 (4H, м), 9,10 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

45 (5) гидрохлорид 6-[4-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]никотиновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,08-3,24 (6H, м), 5,00-5,07 (1H, ушир.), 7,34-7,47 (6H, м), 8,09-8,17 (3H, м), 8,31-8,38 (1H, м), 8,98 (1H, ушир.), 9,12-9,16 (1H, м), 9,30 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 395 (M-HCl-H)⁻

50 (6) гидрохлорид 3'-[2-[[2(R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,01-3,28 (6H, м), 4,97-5,02 (1H, м), 6,34 (1H, ушир.), 7,34-

7,48 (6H, м), 7,62-7,65 (2H, м), 7,78-7,83 (2H, м), 8,01-8,05 (2H, м), 8,96 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

(7) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-фтор-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

5 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,01-3,28 (6H, м), 5,02-5,05 (1H, м), 6,38 (1H, ушир.), 7,37-7,87 (11H, м), 9,10 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 412 (M-HCl-H)⁻

(8) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,6-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

10 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 2,00 (6H, м), 3,06-3,11 (6H, м), 4,98-5,04 (1H, м), 6,36-6,85 (1H, ушир.), 7,11-7,15 (2H, м), 7,35-7,49 (6H, м), 7,70-7,72 (2H, м), 9,06 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 422 (M-HCl-H)⁻

(9) гидрохлорид 3-хлор-4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

15 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,01-3,28 (6H, м), 5,00-5,04 (1H, м), 6,36 (1H, ушир.), 7,35-7,47 (6H, м), 7,70-7,91 (5H, м), 9,07 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 428 (M-HCl-H)⁻

(10) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2'-метокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

20 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,03-3,27 (6H, м), 3,80 (3H, с), 5,03-5,07 (1H, м), 6,38 (1H, ушир.), 6,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,06 (1H, с), 7,29-7,48 (5H, м), 7,58 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,96 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,13-9,18 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 424 (M-HCl-H)⁻

(11) гидрохлорид 2'-хлор-4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

25 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,00-3,27 (6H, м), 5,01-5,07 (1H, м), 6,37-6,39 (1H, ушир.), 6,96 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,34-7,57 (9H, м), 8,04 (2H, д, J=8,3 Гц), 9,04-9,30 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 428 (M-HCl-H)⁻

(12) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

30 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,31 (6H, д, J=6,5 Гц), 2,99-3,33 (6H, м), 3,69-3,82 (1H, м), 4,96-5,00 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,30-7,92 (12H, м)

(-)ESI-МС m/z: 434 (M-HCl-H)⁻

(13) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилсульфонил)-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

35 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,25 (6H, д, J=6,8 Гц), 2,99-3,33 (6H, м), 3,94-4,08 (1H, м), 4,96-5,00 (1H, м), 6,22 (1H, м), 7,27-8,12 (12H, м)

(-)ESI-МС m/z: 466 (M-HCl-H)⁻

40 Пример 41

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 14 и затем в соответствии с аналогичной методикой примера 18:

(1) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изобутил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

45 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,89 (6H, д, J=8 Гц), 1,80-2,00 (1H, м), 2,90-3,40 (8H, м), 4,90-5,10 (1H, м), 7,30-7,80 (12H, м)

МС (m/z): 418 (M+H)

(2) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-изобутил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

50 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 0,89 (7H, д, J=6 Гц), 1,21 (3H, д, J=6 Гц), 1,80-1,90 (1H, м), 2,70-3,60 (7H, м), 5,00-5,10 (1H, м), 7,20-7,80 (12H, м)

МС (m/z): 432 (M+H)

(3) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изопропил-1,1'-

бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,20 (3H, д, J=7 Гц), 2,90-3,40 (6H, м), 3,80-3,90 (1H, м), 4,90-5,00 (1H, м), 7,20-7,80 (12H, м)

МС (m/z): 404 (M+H)

5 (4) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-фенил-1,1'-

бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,90-3,40 (6H, м), 4,95-5,10 (1H, м), 7,30-7,80 (17H, м)

МС (m/z): 438 (M+H)

(5) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-пропил-1,1'-

10 бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,90-1,05 (3H, м), 1,50-1,70 (2H, м), 2,80-3,40 (8H, м), 4,90-5,05 (1H, м), 7,20-7,80 (12H, м)

МС (m/z): 404 (M+H)

(6) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-пропил-

15 1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 0,80-1,70 (8H, м), 2,70-3,20 (7H, м), 5,00-5,15 (1H, м), 7,10-7,90 (12H, м)

МС (m/z): 418 (M+H)

(7) гидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]пропил]-3-изопропил-

20 1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,05-1,10 (9H, м), 2,05-2,15 (1H, м), 2,80-3,60 (5H, м), 5,00-5,15 (1H, м), 7,20-7,80 (12H, м)

МС (m/z): 418 (M+H)

(8) дигидрохлорид 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-фенил-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

25 ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,15 (3H, д, J=6 Гц), 2,80-2,90 (1H, м), 3,20-3,60 (4H, м),

5,10-5,20 (1H, м), 7,30-7,90 (13H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,70-8,90 (2H, м)

МС (m/z): 453 (M+H)

(9) гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-фенил-1,1'-

30 бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,00-3,60 (6H, м), 5,20-5,30 (1H, м), 7,20-7,90 (13H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,70-8,80 (2H, м)

МС (m/z): 439 (M+H)

Пример 42

35 Следующие соединения получали удалением аминокзащитной группы из каждой соответствующей аминокзащитной группы бензила по общепринятой методике:

(1) этил-6-[4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]никотинат

40 (+)ESI-МС m/z: 547 (M+Na)⁺

(2) метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,6-диметил-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z: 560 (M+Na)⁺

Пример 43

45 Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 55:

трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-(3'-гидрокси-1,1'-бифенил-4-ил)этил]карбамат

(+)ESI-МС m/z: 468 (M+H)⁺

Пример 44

50 Следующее соединение получали реакцией замещения целевого соединения примера 43 трет-бутил-2-бромацетатом по общепринятой методике:

трет-бутил[[4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-3-ил]окси]ацетат

(+)ESI-МС m/z: 582 (M+H)⁺

Пример 45

Следующее соединение получали элиминированием двух аминоксигрупп целевого соединения примера 44 по общепринятой методике:

гидрохлорид [[4'-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-3-ил]окси]уксусной кислоты

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 3,00-3,27 (6H, м), 4,76 (2H, с), 5,01-5,05 (1H, м), 6,36 (1H, шир), 6,90 (1H, м), 7,15-7,48 (9H, м), 7,64 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 9,09-9,21 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z : 424 (M-HCl-H)⁻

Пример 46

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 61: метил-4-бromo-3-[[4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенокси]метил]бензоат

(+)ESI-МС m/z : 617, 619 (M+H)⁺

Пример 47

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 20: трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-[4'-формил-3'-(1-пиперидинил)-1,1'-бифенил-4-ил]этил]карбамат

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,71-2,00 (6H, м), 3,09-3,20 (6H, м), 105 3,47-3,59 (4H, ушир.), 5,06-5,10 (1H, м), 7,28-7,48 (6H, м), 7,82-7,89 (3H, м), 8,12-8,21 (2H, м)

(-)ESI-МС m/z : 474 (M-HCl-H)⁻

Пример 48

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 28: метил-3-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z : 538 (M+H)⁺

Пример 49

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 62: метил-2-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-6H-бензо[с]хромен-8-карбоксилат

(+)ESI-МС m/z : 560 (M+Na)⁺

Пример 50

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 1: (1) 4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 555 (M+H)

(2) 4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(1-пиперидинил)-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 545 (M+H)

Пример 51

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 1, далее в соответствии с аналогичной методикой примера 25:

4'-[(2R)-2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-фенокси-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота

МС (m/z): 569 (M+H)

Пример 52

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 25, далее в соответствии с аналогичной методикой примера 18:

дигидрохлорид 5-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]фенил]-1-нафтойной кислоты

МС (m/z): 426 (M+H)

Пример 53

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 25, далее в соответствии с аналогичной методикой примера 27:

дигидрохлорид 4-[4-[(2R)-2-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]фенил]-1-нафтойной кислоты

МС (m/z): 427 (M+H)

Пример 54

- 5 Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 25: трет-бутил-N-[(1R)-2-[4'-[(бензоиламино)сульфонил]-1,1'-бифенил-4-ил]-1-метилэтил]-N-[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]карбамат

МС (m/z): 616 (M+H)

Пример 55

- 10 Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 7: метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-1,1'-бифенил-4-карбоксилат

(+)ESI-МС (m/z): 572 (M+Na)⁺

Пример 56

- 15 К раствору метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилтио)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (338 мг) в хлороформе (8 мл) и N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли м-хлорпербензойную кислоту (594 мг) при комнатной температуре, смесь перемешивали при этой же температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали
20 рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-(изопропилсульфонил)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (340 мг).

(+)ESI-МС m/z: 604 (M+Na)⁺

- 25 Получение 71

К раствору (2R)-N-бензил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этанамина (2,1 г) в тетрагидрофуране (25 мл) по каплям добавляли раствор бутиллития в гексане (1,59 М, 2,83 мл) при -70°C в атмосфере азота и смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]бензальдегид (977 мг) при -70°C, смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на
35 силикагеле (гексан/этилацетат=10/1) с получением [4-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]амино]этил]фенил][4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенил]метанола (1,1 г).

(+)ESI-МС m/z: 716 (M+H)⁺

Получение 72

- 40 К раствору (1R)-2-[[2-(4-бромфенил)этил]амино]-1-(3-хлорфенил)этанола (5,1 г) и имидазола (2,9 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли трет-бутил(диметил)силилхлорид (5,85 г) и смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой, 5%-ным раствором уксусной кислоты, насыщенным раствором
45 бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К раствору продукта в тетрагидрофуране (80 мл) и триэтилаmine (2,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,14 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали
50 водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=20/1) с получением трет-бутил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-N-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]карбамата (5,0 г).

(+)ESI-МС m/z: 568 (M+H)⁺

Получение 73

К раствору трет-бутил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-N-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]карбамата (880 мг) в тетрагидрофуране (13 мл) по каплям добавляли раствор бутиллития в гексане (1,59 М, 1,07 мл) при -70°C в атмосфере азота и смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-N-метокси-N-метилбензамид (480 мг) при -70°C и смесь перемешивали при -70°C в течение одного часа. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=10/1) с получением трет-бутил-N-[2-[4-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]бензоил]фенил]этил]-N-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]карбамата (710 мг).

(+)ESI-МС m/z: 746 (M+Na)⁺

Получение 74

Ди-трет-бутилдикарбонат (2,18 г) добавляли к раствору 2-(4-бромфенил)этанамина (2,0 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при охлаждении ледяной водой в течение 10 минут и затем смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-бромфенил)этилкарбамата (2,98 г) в виде бесцветной пены.

ЯМР (CDCl₃, δ): 1,43 (9H, с), 2,75 (2H, т, J=8 Гц), 3,36 (2H, т, J=8 Гц), 7,00-7,10 (2H, м), 7,30-7,50 (2H, м)

Получение 75

Следующее соединение получали по аналогичной методике получения 3: метил-4'-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат
МС m/z: 356 (M+H)

Получение 76

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 4. гидрохлорид метил-4'-(2-аминоэтил)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата
ЯМР (DMSO-d₆, δ): 2,80-3,10 (4H, м), 3,88 (3H, с), 7,40 (2H, д, J=8 Гц), 7,60-8,10 (6H, м)

Получение 77

Раствор гидрохлорида метил-4'-(2-аминоэтил)-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (420 мг) и бензальдегида (153 мг) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 3 часов и смесь выпаривали в вакууме. К остатку в метаноле (10 мл) добавляли борогидрид натрия (65 мг) при охлаждении на льду, и перемешивали при той же температуре в течение одного часа. Полученную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии (гексан-этилацетат) на силикагеле с получением метил-4'-[2-(бензиламино)этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (460 мг) в виде бесцветного порошка.

МС m/z: 346 (M+H)

Получение 78

В атмосфере азота при 4°C к раствору 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-метоксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (1,5 г) в дихлорметане (15 мл) добавляли 1М трибромид бора в дихлорметане (10,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. После разделения органический слой сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (1,42 г).

(+)ESI-МС m/z: 364 (M+Na)⁺

Получение 79

К раствору 2,2,2-трифтор-N-[2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]ацетамида (480

мг) в метаноле (5,0 мл) добавляли 1н. раствор гидроксида натрия (2,8 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (40 мл), 1н. раствора хлористоводородной кислоты (2,0 мл) и воды (15 мл). После разделения органический

5 слой сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-[[4-(2-аминоэтил)фенил]тио]фенола (300 мг).

(-)ESI-МС m/z: 244 (M-H)⁻

Получение 80

К раствору (α S, β R)-4-гидроксинорэфедрина (500 мг) и 4-бромфенилэтилбромид (500

10 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Оставшееся масло разбавляли в тетрагидрофуране (10 мл). К раствору добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1 г) при комнатной температуре и смесь

15 перемешивали при этой же температуре в течение 12 часов. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-[2-[N-[(1S,2R)-2-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-метилэтил]-N-(трет-бутилоксикарбонил)амино]этил]фенилбромид (520 мг).

МС m/z: 550 (M+H)

Пример 57

К раствору (2R)-N-бензил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этанамина (850 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (9 мл) добавляли 4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенилбороновую кислоту (498 мг),

25 тетракис(трифенилфосфин)палладий (88 мг) и водный раствор карбоната натрия (2М, 1,6 мл) и смесь перемешивали при 75°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали. К раствору остатка в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 1М тетрабутиламмонийфторид в тетрагидрофуране (3,6 мл) и смесь

30 перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением 4'-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ола (540 мг).

(+)ESI-МС m/z: 458 (M+H)⁺

Пример 58

Смесь 4'-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ола (420 мг) в 4н хлористом водороде в этилацетате (1,0 мл) перемешивали в течение 5 минут. Растворитель удаляли выпариванием. Суспензию остатка в этаноле (1,5

40 мл) и хлорбензоле (3,5 мл) гидрировали над палладием на углероде (10% мас./мас., влажность 50%, 10 мг) в атмосфере водорода в течение одного часа. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток разбавляли хлороформом (40 мл) и метанолом (5 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном

45 давлении. К остатку добавляли тетрагидрофуран (3 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (220 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с

50 получением трет-бутил-(2R)-N-[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-(4'-гидрокси-1,1'-бифенил-4-ил)этил]карбамата (245 мг).

(+)ESI-МС m/z: 490 (M+Na)⁺

Пример 59

К раствору трет-бутил-(2R)-N-[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-(4'-гидрокси-1,1'-бифенил-4-ил)этил]карбамата (240 мг) и карбоната калия (78 мг) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (110 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между

5 этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил[[4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ил]окси]ацетата (245 мг).

10 (+)ESI-МС m/z: 582 (M+H)⁺

Пример 60

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 4:

(1) гидрохлорид [[4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-ил]окси]уксусной кислоты

15 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,02-3,35 (6H, м), 4,72 (2H, с), 5,00-5,05 (1H, м), 6,37 (1H, ушир.), 6,99 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,30-7,61 (10H, м), 9,04 (1H, ушир.), 13,03 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 424 (M-HCl-H)⁻

(2) гидрохлорид [4-[4-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензоил]фенокси]уксусной кислоты

20 ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,01-3,32 (6H, м), 4,81 (2H, с), 4,96-5,00 (1H, м), 6,35 (1H, ушир.), 7,07 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,35-7,47 (6H, м), 7,66-7,75 (4H, м), 8,99 (1H, ушир.)

(-)ESI-МС m/z: 452 (M-HCl-H)⁻

Пример 61

К раствору трет-бутил-N-[2-(4-бромфенил)этил]-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (435 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (6 мл) добавляли 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту (224 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладий (55 мг) и водный раствор карбоната натрия (2М, 1,0 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли этилацетатом и водой.

Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и

30 выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением метил-4'-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (400 мг).

(+ESI)-МС m/z: 510 (M+H)⁺

Пример 62

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 6: гидрохлорид 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 3,01-3,27 (6H, м), 5,01-5,06 (1H, м), 6,36 (1H, ушир.), 7,34-7,48 (6H, м), 7,70-7,81 (6H, м), 8,02 (2H, д, J=8,4 Гц), 9,11 (1H, ушир.)

40 (-)ESI-МС m/z: 394 (M-HCl-H)⁻

Пример 63

К раствору [4-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-2-(3-хлорфенил)этил]амино]этил]фенил][4-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]фенил]метанола (1,1 г) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли 1М фторид тетрабутиламмония в

45 тетрагидрофуране (5,0 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и водой.

Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=2/1) с получением 4-[[4-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил](гидрокси)метил]фенола (550 мг).

50 (+)ESI-МС m/z: 486 (M-H)⁻

Пример 64

Смесь 4-[[4-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]

(гидрокси)метил]фенола (545 мг) в 4н. хлористом водороде в 1,4-диоксане (1,0 мл) перемешивали в течение 5 минут. Растворитель удаляли выпариванием. Суспензию остатка в этаноле (2,2 мл) и хлорбензоле (5,2 мл) гидрировали над палладием на углеороде (10% (мас./мас.), влажность 50%, 55 мг) в атмосфере водорода в течение 2

5 часов. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензил]фенола (395 мг).

10 (+)ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺

Пример 65

К раствору 4-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензил]фенола (390 мг) в тетрагидрофуране (3,5 мл) и воде (3,5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (223 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30

15 минут. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2R)-N-[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-[4-(4-гидроксибензил)фенил]этил]карбамата (480 мг).

(+)ESI-MS m/z: 482 (M+H)⁺

20 Пример 66

Следующие соединения получали в соответствии с аналогичной методикой примера 57:

(1) трет-бутил[4-[4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензил]фенокси]ацетат

(+)ESI-MS m/z: 598 (M+H)⁺

25 (2) трет-бутил[4-[4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензоил]фенокси]ацетат

(+)ESI-MS m/z: 610 (M+H)⁺

Пример 67

Раствор трет-бутил[4-[4-[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензил]фенокси]ацетата (240 мг) и 4н. хлористого водорода в 1,4-диоксане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

30 хроматографией на силикагеле (метанол/уксусная кислота/хлороформ=10/1/100) с получением продукта. В раствор продукта в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли 4н. хлористый водород в 1,4-диоксане (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут и выпаривали при пониженном давлении с получением гидрохлорида [4-[4-[2-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]бензил]фенокси]уксусной кислоты (72 мг).

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 2,91-3,24 (6H, м), 3,84 (2H, с), 4,61 (2H, с), 4,94-4,99 (1H, м), 6,32 (1H, ушир.), 6,80 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,21 (6H, м), 7,29-7,46 (4H, м),

40 8,89 (1H, ушир.)

(-)ESI-MS m/z: 438 (M-HCl-H)⁻

Пример 68

Следующее соединение получали в соответствии с аналогичной методикой примера 61. трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-[4-(4-гидроксибензоил)фенил]

45 этил]карбамат

(+)ESI-MS m/z: 496 (M+H)⁺

Пример 69

Раствор метил-4'-[2-(бензиламино)этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (460 мг) и 2-хлор-5-[(2R)-2-оксиранил]пиридина (207 мг) в этаноле (10 мл) кипятили с обратным

50 холодильником в течение 18 часов. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:1) с получением метил-4'-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (470 мг) в виде бесцветной пены.

МС m/z: 501 (M+H)

Пример 70

Метил-4'-[2-[N-бензил-N-[(2R)-2-(6-хлор-3-пиридил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилат (470 мг), формиат аммония (296 мг) и порошок палладия на углероде (100 мг) в метаноле (10 мл) и воде (1,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Смесь остатка подвергали хроматографии (хлороформ-метанол) на силикагеле с получением метил-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (326 мг) в виде бесцветной пены.

МС m/z: 377 (M+H)

Пример 71

При комнатной температуре к раствору метил-4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата (326 мг) в метаноле добавляли 1н. гидрид натрия (0,87 мл) и смесь перемешивали при этой же температуре в течение 3 часов. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении и сушили с получением 4-[4-[[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-1,1'-бифенил-4-карбоксилата натрия (220 мг) в виде бесцветного порошка.

ЯМР (DMSO-d₆, δ): 2,50-2,80 (6H, м), 4,70 (1H, т, J=6 Гц), 7,10-7,40 (3H, м),

7,50-7,70 (5H, м), 7,90-8,00 (1H, м), 8,40-8,50 (2H, м)

МС m/z: 361 (M-H)

Пример 72

4-[[4-(2-аминоэтил)фенил]тио]фенол (295 мг) и (2R)-2-(3-хлорфенил)оксиран (186 мг) в этаноле (3,5 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол=100/3) с получением 4-[[4-[[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]фенола (155 мг).

(+)ESI-МС m/z: 400 (M+H)+

Пример 73

К раствору трет-бутил-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]-N-[2-[4-[(4-гидроксифенил)тио]фенил]этил]карбамата (195 мг) и карбоната калия (59 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (84 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3/1) с получением трет-бутил[4-[[4-[[2-[N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]фенил]тио]феноксид]ацетата (168 мг).

(+)ESI-МС m/z: 636 (M+Na)

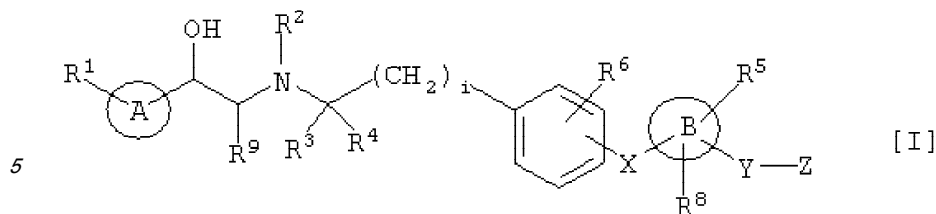
Пример 74

Пероральная композиция

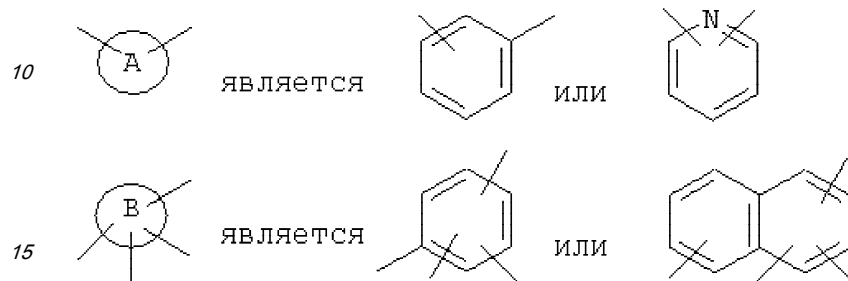
Для получения композиции для пероральной доставки 100 мг гидрохлорида 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]пропил]-3-изопропилокси-1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты смешивают с 750 мг лактозы. Эту смесь включают в пероральную единичную дозированную форму, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы [I]



в которой



X означает связь, -O-, -OCH₂- или -S-,

Y означает связь или -O-(CH₂)_n-, где n равно 1, 2, 3 или 4,

20 Z означает бензоилсульфамоил, карбокси или защищенный карбокси, такой как низший алкоксикарбонил или галоген(низший)алкоксикарбонил,

R¹ означает водород, низший алкил или галоген,

R² означает водород или аминозащитную группу, представляющую собой низший алкоксикарбонил,

25 R³ означает водород или низший алкил,

R⁴ означает водород или низший алкил,

R⁵ и R⁸ каждый означает независимо водород, галоген, гидроксид, низший алкил, низший алкенил, низший алкокси, гидроксид(низший)алкокси, моно(или ди или три)галоген(низший)алкокси, низший алкокси(низший)алкокси, низший алкенилокси, цикло(низший)алкилокси, цикло(низший)алкил(низший)алкокси, бензилокси, фенокси, 30 низший алкилтио, цикло(низший)алкилтио, низший алкилсульфонил, цикло(низший)алкилсульфонил, амина, моно(или ди)(низший)алкиламина, моно(или ди, или три)галоген(низший)алкил, циано, пиперидинил или фенил,

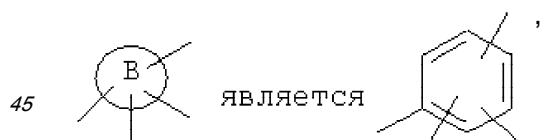
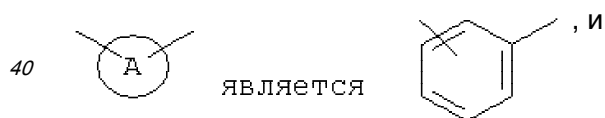
R⁶ означает водород или низший алкил,

35 R⁹ означает водород или низший алкил,

i равно 1 или 2,

при условии, что,

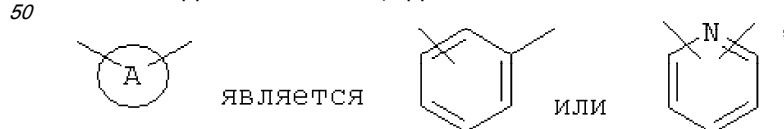
когда X означает связь,

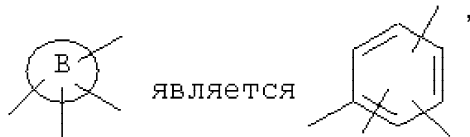


то R⁵ не является водородом,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где





X означает связь, -O-, -OCH₂-, или -S-,

Y означает связь, или -O-(CH₂)_n-, где n равно 1, 2, 3 или 4,

Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил,

R¹ означает водород или галоген,

R² означает водород,

R³ означает водород или низший алкил,

R⁴ означает водород,

R⁵ означает галоген, гидроксигруппу, низший алкил, низший алкокси,

гидроксигруппу(низший)алкокси, моно(или ди, или три)галоген(низший)алкокси, низший

алкокси(низший)алкокси, низший алкенилокси, цикло(низший)алкилокси, фенокси или фенил,

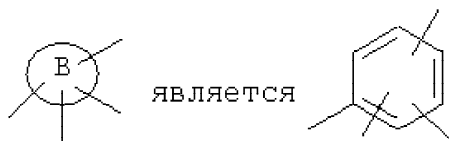
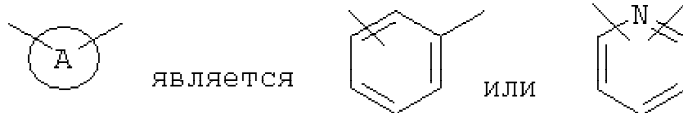
R⁶ означает водород,

R⁸ означает водород или низший алкил,

R⁹ означает водород или низший алкил, и

i равно 1 или 2.

3. Соединение по п.2, где



X означает связь, -O-, -OCH₂-, или -S-,

Y означает связь, или -O-(CH₂)_n-, (где n равно 1 или 2),

Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил,

R¹ означает водород или галоген,

R² означает водород,

R³ означает водород или низший алкил,

R⁴ означает водород,

R⁵ означает галоген, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкокси,

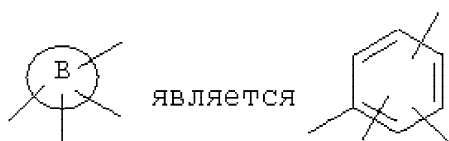
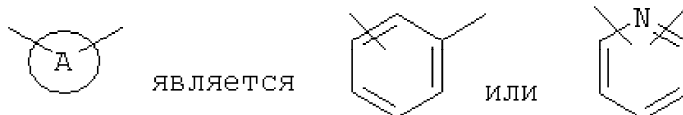
R⁶ означает водород,

R⁸ означает водород или низший алкил,

R⁹ означает водород или низший алкил,

i равно 1.

4. Соединение по п.3, где



X означает связь,

Y означает связь,

Z означает карбокси или низший алкоксикарбонил,

R¹ означает водород или галоген,

R² означает водород,

5 R³ означает водород или низший алкил,

R⁴ означает водород,

R⁵ означает галоген, гидроксигруппу, низший алкил или низший алкокси,

R⁶ означает водород,

10 R⁸ означает водород или низший алкил,

R⁹ означает водород или низший алкил,

i равно 1.

5. Соединение по п.4, выбранное из группы, состоящей из

(1) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-
15 карбоновой кислоты,

(2) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-фенил-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

(3) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-изопропилокси-
1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты,

20 (4) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

(5) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-2,3-диметил-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

25 (6) 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]этил]-2-метил-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

(7) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-(3-пиридил)этил]амино]пропил]-3-метокси-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

(8) 4'-[2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]-3-пропокси-1,1'-бифенил-4-
30 карбоновой кислоты,

(9) 4'-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино]пропил]-3-пропокси-
1,1'-бифенил-4-карбоновой кислоты, и

(10) 4'-[2-[[[(2R)-2-гидрокси-2-фенилэтил]амино]этил]-3-изобутил-1,1'-бифенил-4-
карбоновой кислоты,

35 или их фармацевтически приемлемых солей.

6. Соединение, представляющее собой 4'-[2-[[[(1S,2R)-2-гидрокси-2-(4-
гидроксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]-3-изопропокси-1,1'-бифенил-4-карбоновую
кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в
40 отношении β_3 адренергических рецепторов, которая содержит в качестве активного
ингредиента соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с
фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

8. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для
изготовления лекарственного средства, обладающего агонистической активностью в
45 отношении β_3 адренергических рецепторов.

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в
качестве лекарственного средства, обладающего агонистической активностью в
отношении β_3 адренергических рецепторов.

10. Способ профилактического и/или терапевтического лечения поллакиурии или
50 недержания мочи, который включает введение соединения по п.1 или его фармацевтически
приемлемой соли человеку или животному.

Приоритет по пунктам:

27.06.2002 - пп.1, 2, 7-10;

30.12.2002 - п.3;
25.06.2003 - пп.4-6.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50