

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045626

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.12

(51) Int. Cl. A61K 9/50 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092383

(22) Дата подачи заявки
2019.04.05

(54) ИНГИБИТОРЫ КОМПЛЕМЕНТА НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННОГО БЕНЗОФУРАНА, БЕНЗОПИРРОЛА, БЕНЗОТИОФЕНА И ИХ СТРУКТУРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

(31) 62/654,108

(32) 2018.04.06

(33) US

(43) 2021.02.10

(86) PCT/US2019/026054

(87) WO 2019/195720 2019.10.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Чжан Вэйхэ, Лу Пэн-Чэн, У
Миньвань, Лв Вэй, Нгуен Трунг
Сюань, Дан Чжао, Чинтаредди
Венкат Р., Кумар В. Сатиш, Раман
Кришнан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2017136395

Shagufta et al. "An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents" MedChemComm. 07 April 2017 (07.04.2017), vol. 8, pg. 871-885; pg. 872, Fig. 1

US-B2-9056874

"Pubchem CID 14528241" Create Date: 09 February 2007 (09.02.2007) Date Accessed: 15 July 2019 (15.07.2019); pg. 2

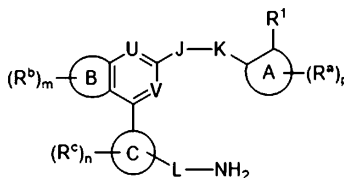
WO-A1-2017136395

US-B2-9056874

US-B2-7442808

"Pubchem CID 14528241" Create Date: 09 February 2007 (09.02.2007) Date Accessed: 15 July 2019 (15.07.2019); pg. 2

(57) Раскрыты соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые являются ингибиторами системы комплемента. Предложены также фармацевтические композиции, содержащие такое соединение, и способы применения таких соединений и композиций при лечении или предотвращении заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью комплемента.



B1

045626

045626 B1

Родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/654108, поданной 6 апреля 2018 г.

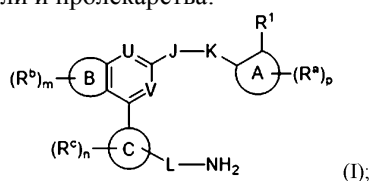
Уровень техники изобретения

Система комплемента является ответвлением иммунной системы организма, которое повышает способность антител и фагоцитарных клеток уничтожать и удалять из организма чужеродные частицы (например, патогены). Система комплемента включает в себя набор белков плазмы, которые действуют сообща, атакуя внеклеточные формы патогенов и индуцируя ряд воспалительных реакций, помогающих бороться с инфекцией. Активация комплемента может происходить несколькими путями. Например, активация комплемента может происходить спонтанно в ответ на определенные патогены или путем связывания антител с патогеном. При активации белков комплемента запускается каскад, в результате которого один белок комплемента индуцирует активацию следующего белка в последовательности. Активация небольшого количества белков комплемента в начале пути сильно усиливается каждой последующей ферментативной реакцией, что приводит к быстрой генерации непропорционально большого ответа комплемента (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, pages 59-88). У здоровых организмов существуют регуляторные механизмы для предотвращения неконтролируемой активации комплемента.

При активации белки комплемента могут связываться с патогеном, опсонизируя их для поглощения фагоцитами, несущими рецепторы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков комплемента действуют как хемотаксисы для рекрутирования большего количества фагоцитов к месту активации комплемента, а также для активации этих фагоцитов. Далее белки комплемента создают у проникающих микроорганизмов отверстия или поры, приводящие к их разрушению. Хотя комплемент играет важную роль в защите организма от чужеродных организмов, он также может разрушать здоровые клетки и ткани. Несоразмерная активация комплемента предполагается при длинном перечне болезненных патологий (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, pages 219-228) поражающих иммунную, почечную, сердечно-сосудистую и неврологическую системы. Соответственно, существует необходимость в разработке дополнительных ингибиторов комплемента, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных нарушений.

Сущность изобретения

В некоторых аспектах в изобретении предлагаются соединения, имеющие структуру формулы (I), и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства:



где кольцо **(A)** представляет собой (C₆-C₁₀)арил, гетероарил, (C₃-C₁₂)циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо **(B)** представляет собой фурил;

кольцо **(C)** представляет собой (C₆-C₁₀)арил или гетероарил;

R^a, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, (C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкила, гидроксид(C₁-C₆)алкила и аминоксид(C₁-C₆)алкила;

R^b, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₆)алкила, галоген(C₁-C₆)алкила, гидроксид(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксид(C₁-C₆)алкила, (гидроксид)галоген(C₁-C₆)алкила, гидроксид((C₃-C₁₂)циклоалкил)(C₁-C₆)алкила, (гетероциклоалкил)(C₁-C₆)алкила, гетероарил(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₂)циклоалкила, C(O)((C₁-C₆)алкила), и -(C₁-C₆)алкилен-NR¹R^k;

R^c, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и (C₁-C₆)алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из -NH₂, -CH₂COOH, -CH(NH(CO)((C₁-C₆)алкил))COOH, -CH(NH(CO)((C₁-C₆)арил(C₁-C₆)алкил))COOH, -CH(NHC(O)((C₃-C₁₂)циклоалкил))COOH, -CH(NH(CO)((C₁-C₆)арилзамещенный (C₃-C₁₂)циклоалкил))COOH и -CONH(CH₂(необязательно замещенный (C₆-C₁₀)арил));

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

J представляет собой -C(O)-, -NH- или -CH₂-;

K представляет собой -C(O)-, -NH- или -O-;

где по меньшей мере один из J и K представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

L выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHR²-, -C(O)- и -C(=NR^L)-;

где R^L представляет собой H или алкил;

или где R^L и присутствующий R^c совместно с промежуточными атомами образуют замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, гидроксигруппу (C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил;

R^j и R^k каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, амино(C₁-C₆)алкила, (гетероциклоалкил)(C₁-C₆)алкила и необязательно замещенного гетероциклоалкила;

U представляет собой N или CR³;

R³ представляет собой H, галоген или (C₁-C₆)алкокси;

V представляет собой N или CH₃; и

V представляет собой N или CH₃;

где "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической группе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

"гетероциклоалкил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и

когда группа является замещенной, указанные один или более заместителей независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₆)алкила.

В некоторых аспектах в изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы лечения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконеуромии, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодных агглютининов, катастрофического антифосфолипидного синдрома, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), IgA нефропатии, возрастной макулярной дегенерации (AMD), системную красную волчанку, аутоиммунной гемолитической анемии с синдромом тепловых агглютининов и очагового сегментарного гломерулосклероза.

Подробное описание сущности изобретения

Ингибиторы системы комплемента полезны в терапевтических способах и композициях, подходящих для лечения нарушений иммунной, почечной, сердечно-сосудистой и неврологической систем. В данном документе предложены соединения формул (I) и (II), а также их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые полезны при лечении или предотвращении заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Определения.

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т.е. для по меньшей мере одного) грамматического объекта описания. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "гетероатом" признан в данной области техники и означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. К иллюстративным гетероатомам относятся бор, азот, кислород, фосфор, сера и селен, а также, в качестве альтернативы, кислород, азот или сера.

Термин "алкил", используемый в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₃₀ для неразветвленной цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 20 или менее, или 10 или менее. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "алкил" относится к C₁-C₁₀ алкильной группе. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "алкил" относится к C₁-C₆ алкильной группе, например C₁-C₆ алкильной группе с неразветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "алкил" относится к C₃-C₁₂ алкильной группе с разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "алкил" относится к C₃-C₈ алкильной группе с разветвленной цепью. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил и n-гексил.

Термин "циклоалкил" означает моно- или бициклические или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое содержит от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5 до 12

атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, который представляет моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают в себя мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца соединены алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т.е. мостиковая группа формы -(CH₂)_w-, где w равно 1, 2 или 3). Репрезентативные примеры бициклических кольцевых систем включают бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, но не ограничиваются ими. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с или фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероариллом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил соединен с исходным молекулярным фрагментом посредством любого атома углерода внутри моноциклического циклоалкильного кольца. Циклоалкильные группы необязательно являются замещенными. В некоторых вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, сконденсированное с или фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом, или 5- или 6-членным моноциклическим гетероариллом, причем конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен.

Термин "(циклоалкил)алкил", используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Примером циклоалкила является циклогексилметильная группа.

Термин "гетероциклоалкил", используемый в данном документе, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включающей, но не ограничивающейся моноциклическими, бициклическими и трициклическими кольцами, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц ненасыщенности, во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к получению ароматической кольцевой системы и содержит от 3 до 12 атомов, включающих по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или серу. Для целей пояснения, которое не должно истолковываться как ограничивающее объем данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридины, азирины, оксирины, тиририны, тирилены, диоксирины, диазирины, диазепаны, 1,3-диоксаны, 1,3-диоксоланы, 1,3-дитиоланы, 1,3-дитианы, имидазолидины, изотиазолины, изотиазолидины, изоксазолины, изоксазолидины, азетины, оксетаны, оксетилы, тиэтанолы, тиэтилы, диазетидины, диоксетаны, диоксетилы, дитиэтанолы, дитиэтилы, диоксаланы, оксазолины, тиазолины, триазины, изотиазолины, изоксазолины, азепины, азетидины, морфолины, оксадиазолины, оксадиазолидины, оксазолины, оксазолидины, оксопиперидины, оксопирролидины, пиперазины, пиперидины, пирины, пиразолины, пиразолидины, пирролины, пирролидины, хинуклидины, тиоморфолины, тетрагидропирины, тетрагидрофураны, тетрагидротиены, тиадиазолины, тиадиазолидины, тиазолины, тиазолидины, тиоморфолины, 1,1-диоксидотиоморфолин (тиоморфолинсульфон), тиопирины, тритианы и 2-азобикал[3.1.0]гексан. Гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, как описано ниже.

Термин "(гетероциклоалкил)алкил", используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклическими) группами.

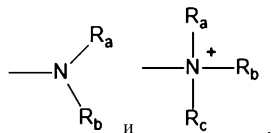
Термин "алкенил", используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 углеродов и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образуемую в результате удаления двух водородов. Репрезентативные примеры алкенила включают этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил, но не ограничиваются ими. Ненасыщенная(ые) связь(и) алкенильной группы может (могут) быть расположена(ы) в любом месте этого фрагмента и может (могут) иметь либо конфигурацию (Z), либо конфигурацию (E) относительно двойной(ых) связи(ей).

Термин "алкинил", используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры алкинила включают ацетилены, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил, но не ограничиваются ими.

Термин "алкилен" является признанным в данной области техники и, в контексте данного документа, относится к дирадикалу, получаемому путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, как это определено выше. В одном варианте осуществления изобретения алкилен относится к дизамещенному алкану, т.е. алкану, замещенному в двух положениях такими заместителями, как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амина, нитро, сульфгидрил, имино, ами-

до, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонидамо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклический, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано или тому подобному. А именно, в одном варианте осуществления изобретения "замещенный алкил" представляют собой "алкилен".

Термин "амино" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится как к незамещенным, так и замещенным аминам, например к фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



где R_a , R_b , и R_c каждый независимо представляют водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_x-R_d$, или R_a и R_b , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, дополняют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R_d представляет арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклический или полициклический; и x равен нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения только один из R_a или R_b может быть карбонилем, например R_a , R_b и азот вместе не образуют имида. В других вариантах осуществления изобретения R_a и R_b (и необязательно R_c) каждый независимо представляет водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_x-R_d$. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "амино" относится к $-NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "алкиламино" относится к $-NH(\text{алкил})$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "диалкиламино" относится к $-N(\text{алкил})_2$.

Термин "амидо", используемый в данном документе, означает $-NHC(=O)-$, где амидогруппа связана с исходным молекулярным фрагментом посредством азота. Примеры амидогруппы включают алкиламида, такую как $CH_3C(=O)N(H)-$ и $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$.

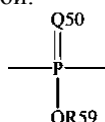
Термин "ацил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к любой группе или радикалу формы $RCO-$, где R представляет собой органическую группу, например алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил. Репрезентативные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин "аминоалкил", используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном варианте осуществления изобретения термин "аминоалкил" относится к аминометильной группе, т.е. $-CH_2NH_2$.

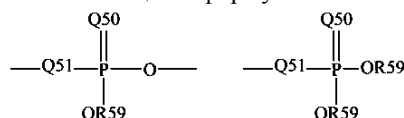
Термин "аминоацил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин "аминоотионил", используемый в данном документе, относится к аминоацилу, в котором O из $RC(O)-$ был замещен серой, тем самым образуя форму $RC(S)-$.

Термин "фосфорил" является термином данной области техники и используется в данном документе, в целом, он может быть представлен формулой:



где Q50 представляет S или O, и R59 представляет водород, низший алкил или арил; например $-P(O)(OMe)-$ или $-P(O)(OH)_2$. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, определены выше, и Q51 представляет O, S или N; например $-O-P(O)(OH)OMe$ или $-NH-P(O)(OH)_2$. Когда Q50 представляет собой S, фосфорильный фрагмент представляет собой "фосфоротиоат".

Термин "аминофосфорил", используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, как определено в данном документе; например $-P(O)(OH)NMe_2$.

Термин "азид" или "азидо", используемый в данном документе, означает группу $-N_3$.

Термин "карбонил", используемый в данном документе, относится к $-C(=O)-$.

Термин "тиокарбонил", используемый в данном документе, относится к $-C(=S)-$.

Термин "алкилфосфорил", используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, как определено в данном документе; например $-P(O)(OH)Me$.

Термин "алкилтио", используемый в данном документе, относится к алкил-S-. Термин "(алкил-

тио)алкил" относится к алкильной группе, замещенной алкилтиогруппой.

Термин "карбоксил", используемый в данном документе, означает группу $-CO_2H$.

Термин "арил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, используется для включения моноциклических, бициклических и полициклических ароматических групп углеводородов, например бензола, нафталина, антрацена и пирена. Как правило, арильная группа содержит от 6-10 атомов углеродного кольца (т.е. (C_6-C_{10}) арил). Ароматическое кольцо может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим углеводородом, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклами. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "арил" относится к фенильной группе.

Термин "гетероарил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, имеющей от 3 до 12 общих атомов, включающих в кольцевой структуре один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиранилин, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. "Гетероарил" может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин "гетероарил" также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), причем по меньшей мере одно из колец является ароматической группой, содержащей один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклами.

Термин "аралкил" или "арилакил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, причем этот фрагмент присоединен к исходной молекуле посредством алкильной группы.

Термин "гетероаралкил" или "гетероарилакил" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термин "алкокси", используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, но не ограничиваются ими.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой.

Термин "алкоксикарбонил" означает алкоксигруппу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную $-C(=O)-$, как определено в данном документе.

Репрезентативные примеры алкоксикарбонила включают метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил, но не ограничиваются ими.

Термин "алкилкарбонил", используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкилкарбонила включают ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил, но не ограничиваются ими.

Термин "арилкарбонил", используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры арилкарбонила включают бензоил и (2-пиридинил)карбонил, но не ограничиваются ими.

Термины "алкилкарбонилокси" и "арилкарбонилокси", используемые в данном документе, означают алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкилкарбонилокси группы включают ацетокси, этилкарбонилокси и трет-бутилкарбонилокси, но не ограничиваются ими. Репрезентативные примеры арилкарбонилокси группы включают фенилкарбонилокси, но не ограничиваются ею.

Термин "алкенокси" или "алкеноксил", используемый в данном документе, означает алкенильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкеноксила включают 2-пропен-1-оксил, но не ограничиваются им (т.е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$) и винилокси (т.е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$).

Термин "арилокси", используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин "гетероарилокси", используемый в данном документе, означает гетероарильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин "карбоцикл", используемый в данном документе, означает моноциклический или мультициклический (например, бициклический, трициклический и т.д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который полностью насыщен или содержит одну или более ненасыщенных связей, и во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенила). Примерами карбоциклических групп являются 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин "циано" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -CN.

Термин "галоген" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "галогеналкил", используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все водороды замещены атомами галогенов.

Термин "гидрокси" является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -OH.

Термин "гидроксиалкил", используемый в данном документе, означает по меньшей мере одну гидроксильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксибутен-1-ил и 2-этил-4-гидроксибутен-1-ил, но не ограничиваются ими.

Термин "силлил", используемый в данном документе, включает гидрокарбильные производные силильной ($\text{H}_3\text{Si}-$) группы (т.е. (гидрокарбил) $_3\text{Si}-$), причем гидрокарбильные группы являются одновалентными группами, образованными путем удаления атома водорода из углеводорода, например этила, фенила. Углеводородные группы могут представлять собой комбинации различных групп, которые могут различаться с целью обеспечения ряда силильных групп, таких как триметилсиллил (TMS), трет-бутилдифенилсиллил (TBDPS), трет-бутилдиметилсиллил (TBS/TBDMS), триизопропилсиллил (TIPS) и [2-(триметилсиллил)этокси]метил (SEM).

Термин "силилокси", используемый в данном документе, означает силильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходной молекуле посредством атома кислорода.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях по данному изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению, могут быть оптически активными. В настоящем изобретении рассмотрены все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (d)-изомеры, (l)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси, предназначены для включения в данное изобретение.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получать асимметричным синтезом или дериватизацией с помощью хирального вспомогательного вещества, когда получаемую диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют, чтобы получить чистые желаемые энантиомеры. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящей оптически-активной кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, фракционной кристаллизацией или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и последующим извлечением чистых энантиомеров.

Будет понятно, что термины "замещение" или "замещенный" включают в себя подразумеваемую

оговорку о том, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например к соединению, которое спонтанно не претерпевает превращение, такое как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другую реакцию.

Термин "замещенный" также предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные в данном документе выше. Допустимые заместители могут быть одними или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Данное изобретение не предназначено для того, чтобы оно каким-либо образом ограничивалось допустимыми заместителями органических соединений.

Используемый в данном документе термин "замещенный или незамещенный", когда он предшествует перечню химических фрагментов, означает, что в этом перечне химических фрагментов, который следует далее, каждый элемент замещен или не замещен. Например, "замещенный или незамещенный арил, гетероарил и циклоалкил" означает замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и замещенный или незамещенный циклоалкил.

Фраза "защитная группа", используемая в данном документе, означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Была рассмотрена область химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Защищенные формы изобретательских соединений включены в объем данного изобретения.

Для целей изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87, внутренняя сторона обложки.

Другие химические термины данного документа используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в *The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, включен в данный документ посредством ссылки). Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист с обычной квалификацией в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в настоящем документе, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые формы солей могут включать формы, в которых соотношение молекул, входящих в состав соли, не составляет 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения формулы I. В другом примере соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соединения формулы I на молекулу винной кислоты.

Термин "пролекарство", используемый в данном документе, относится к соединению, которое может метаболизироваться *in vivo* для предоставления соединения формулы I или II. Таким образом пролекарства включают в себя соединения, которые могут получать путем модификации одной или более функциональных групп в соединении формулы I или II для предоставления соответствующего соединения, которое может метаболизироваться *in vivo* для предоставления соединения формулы I или II. Такие модификации известны в данной области техники. Например, одна или более гидроксильных групп или аминных групп в соединении формулы I или II могут ацилировать алкил-C(=O)-группами или остатками из аминокислот для предоставления пролекарства.

Пролекарственные формы соединения, несущего различные азотсодержащие функциональные группы (амино, гидроксиамино, амид и др.), могут включать следующие виды производных, где каждая R_p группа по отдельности может быть водородом, замещенным или незамещенным алкилом, ариловым, алкенилом, алкинилом, гетероциклом, алкиларилом, арилалкилом, аралкенилом, аралкинилом, циклоалкилом или циклоалкенилом.

- (a) Карбоксамиды, представлены как -NHC(O)R_p.
- (b) Карбаматы, представлены как -NHC(O)OR_p.
- (c) (Ацилокси)алкилкарбаматы, представлены как NHC(O)OROC(O)R_p.

(d) Энамины, представлены как $-NHCR(=CHCO_2R_p)$ или $-NHCR(=CHCONR_pR_p)$.

(e) Основания Шиффа, представлены как $-N=CR_pR_p$.

(f) Основания Манниха (из карбоксимидных соединений) представлены как $RCONHCH_2NR_pR_p$.

Получение таких производных пролекарств обсуждается в различных литературных источниках (примеры приведены: Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31,318; Aligas-Martin et al., PCT WO 0041531, p. 30).

Пролекарственные формы карбонилнесущих соединений включают сложные эфиры $(-CO_2R_m)$, где R_m группа соответствует любому спирту, высвобождение которого в организме посредством ферментативных или гидролитических процессов будет происходить на фармацевтически приемлемых уровнях. Другое пролекарство, полученное из формы карбоновой кислоты по данному описанию, может быть типом четвертичной соли структуры, описанной Bodor et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Термины "носитель" и "фармацевтически приемлемый носитель", используемые в данном документе, относятся к разбавителю, адъюванту, наполнителю или носителю, с помощью которого соединение вводят или готовят в составе для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевые растворы и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевины и тому подобное. Кроме того, могут использовать вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences автора E.W. Martin, включенной в полном объеме посредством ссылки.

Термин "лечить", используемый в данном документе, означает предотвращать, останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления изобретения "лечить" означает останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления изобретения "лечить" означает снижать по меньшей мере одно объективное проявление у субъекта заболевания или состояния.

Термин "эффективное количество", используемый в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения желаемого биологического эффекта.

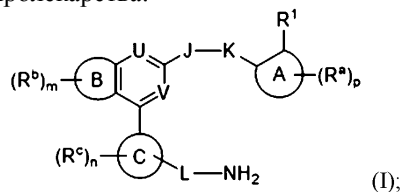
Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Термин "ингибировать", используемый в данном документе, означает уменьшение на объективно измеряемую величину или степень. В различных вариантах осуществления изобретения "ингибировать" означает снижение на по меньшей мере 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте осуществления изобретения "ингибировать" означает уменьшать на 100 процентов, т.е. останавливать или устранять.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, относится к млекопитающему. В различных вариантах осуществления изобретения субъектом является мышь, крыса, кролик, кошка, собака, свинья, овца, лошадь, корова или примат, не являющийся человеком. В одном варианте осуществления изобретения субъект представляет собой человека.

Соединения.

В настоящем изобретении предлагаются соединения, имеющие структуру формулы (I), и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства:



где кольцо (A) представляет собой (C_6-C_{10}) арил, гетероарил, (C_3-C_{12}) циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо (B) представляет собой фурил;

кольцо (C) представляет собой (C_6-C_{10}) арил или гетероарил;

R^a , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, (C_3-C_{12}) циклоалкила, (C_1-C_6) алкила, гидроксид (C_1-C_6) алкила и аминоалкила;

R^b , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, гидроксид (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкоксид (C_1-C_6) алкила, (гидроксид)галоген (C_1-C_6) алкила, гидроксид $((C_3-C_{12})$ циклоалкил) (C_1-C_6) алкила, (гетероциклоалкил) (C_1-C_6) алкила, гетероарил (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_{12}) циклоалкила, $C(O)((C_1-C_6)$ алкила), и $-(C_1-C_6)$ алкилен- NR^jR^k ;

R^c , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и (C_1-C_6) алкила;
 R^1 выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)алкил))COOH$,
 $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)арил(C_1-C_6)алкил))COOH$, $-CH(NHC(O)((C_3-C_{12})циклоалкил))COOH$,
 $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)арилзамещенный (C_3-C_{12})циклоалкил))COOH$ и $-CONH(CH_2(необязательно заме-$
 $щенный (C_6-C_{10})арил))$;

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

r равно 0, 1 или 2;

J представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$ или $-CH_2-$;

K представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$ или $-O-$;

где по меньшей мере один из J и K представляет собой $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

L выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-C(O)-$ и $-C(=NR^L)-$;

где R^L представляет собой H;

или где R^L и присутствующий R^c совместно с промежуточными атомами образуют замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, гидрокси (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил;

R^j и R^k каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила, амино (C_1-C_6) алкила, (гетероциклоалкил) (C_1-C_6) алкила и необязательно замещенного гетероциклоалкила;

U представляет собой N или CR^3 ;

R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_6) алкокси; и

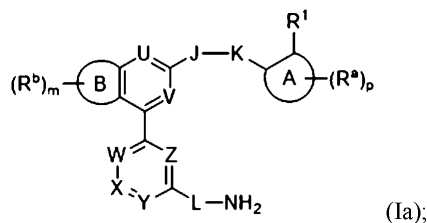
V представляет собой N или CH;

где "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической группе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

"гетероциклоалкил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и

когда группа является замещенной, указанные один или более заместителей независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia):



где W представляет собой N, CH или CR^c ;

X представляет собой N, CH или CR^c ;

Y представляет собой N, CH или CR^c ; и

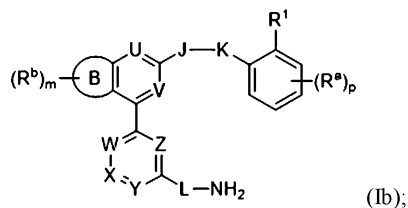
Z представляет собой N, CH или CR^c ;

при этом кольцо A, кольцо B, кольцо C, R^a , R^b , R^c , R^1 , U, V, J, K, L, p и m такие, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо \textcircled{A} представляет собой нафтил, инден, циклопентил, пирролидинил, фенил, бензофуранил, тиофенил или пиридинил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кольцо \textcircled{A} представляет собой фенил, тиофенил или пиридинил, предпочтительно фенил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ib):



при этом кольцо B, R^a , R^b , R^1 , U, V, J, K, L, W, X, Y, Z, p и m такие, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения p равно 1.

В некоторых таких вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой галоген, циано, гидроксид, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, (C_3-C_{12}) циклоалкил, (C_1-C_6) алкил, гидроксид (C_1-C_6) алкил или аминокли.

В других таких вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой галоген, циано, $-NH_2$, $-NH(Ac)$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, гидроксиметил или замещенный или незамещенный арил, гетероарил, циклоалкил, алкокси, алкил или аминокли.

В других таких вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой галоген, $-NH(Ac)$, $-C(O)CH_3$ или замещенный или незамещенный арил, гетероарил, циклоалкил, алкокси, алкил или аминокли. В дополнительных таких вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой алкил, циклоалкил или галоген.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления изобретения p равно 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-CH_2COOH$.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-CO(NH)CH_2$ (замещенный или незамещенный (C_6-C_{10}) арил).

В некоторых вариантах осуществления:

J представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$, $-CH_2-$; и

K представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$, $-O-$.

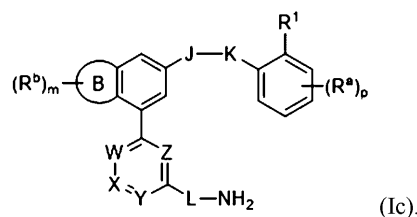
В некоторых вариантах осуществления изобретения J-K- выбран из группы, состоящей из $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$ и $-CH_2O-$, предпочтительно $-CH_2O-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой N или CR^3 , и R^3 представляет собой H, галоген или (C_1-C_6) алкокси.

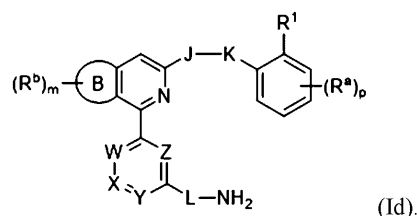
В некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой CH. В дополнительных вариантах осуществления изобретения V представляет собой CH.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой CR^3 и R^3 представляет собой H, галоген, алкил, алкокси или галогеналкил.

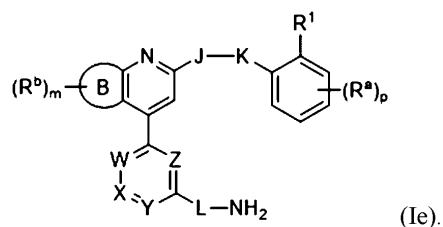
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic):



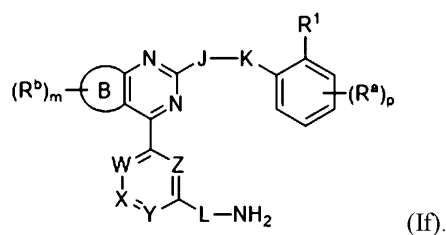
Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Id):



В еще дополнительных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ie):



В других дополнительных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (If):



В любом из вышеперечисленных вариантов осуществления изобретения кольцо \textcircled{B} представляет собой фурил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b , независимо для каждого случая, представляет собой галоген, (C_1-C_6) алкил, галоген (C_1-C_6) алкил, гидрокси (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил, (гидрокси)галоген (C_1-C_6) алкил, гидрокси $((C_3-C_{12})$ циклоалкил) (C_1-C_6) алкил, (гетероциклоалкил) (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_{12}) циклоалкил, $-C(O)((C_1-C_6)$ алкил) или $-(C_1-C_6)$ алкилен- NR^jR^k .

В других таких вариантах осуществления изобретения R^b выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C_1-C_6) алкила, циклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, галогеналкила и (циклоалкил)алкила. В альтернативных вариантах осуществления изобретения R^b представляет собой $-алкилен-NR^jR^k$.

В других вариантах осуществления изобретения m равно 2. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения каждый R^b представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В некоторых таких вариантах осуществления изобретения каждый из W , X , Y и Z представляет собой CH .

В некоторых таких вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из W , X , Y и Z представляет собой CR^c . Например, Z может представлять собой CR^c и/или Y может представлять собой CR^c . В некоторых таких вариантах осуществления изобретения R^c выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NR^jR^k$, алкокси и алкила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R^c представляет собой галоген, например фторид.

Альтернативно, по меньшей мере W , X , Y и Z представляет собой N . Например, Z может представлять собой N . Альтернативно, Y может представлять собой N .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-C(O)-$ и $-C(=NR^l)-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I):

кольцо \textcircled{A} представляет собой (C_6-C_{10}) арил, гетероарил, (C_3-C_{12}) циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо \textcircled{B} представляет собой фурил;

кольцо \textcircled{C} представляет собой (C_6-C_{10}) арил или гетероарил;

R^a , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, (C_3-C_{12}) циклоалкила, (C_1-C_6) алкила, гидрокси (C_1-C_6) алкила и аминокла;

R^b , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_6) алкила, гидрокси (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкила, (гидрокси)галоген (C_1-C_6) алкила, гидрокси $((C_3-C_{12})$ циклоалкил) (C_1-C_6) алкила, (гетероциклоалкил) (C_1-C_6) алкила, гетероарил (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_{12}) циклоалкила, $C(O)((C_1-C_6)$ алкила), и $-(C_1-C_6)$ алкилен- NR^jR^k ;

R^c , независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, $-OH$ и (C_1-C_6) алкила;

R^l выбран из группы, состоящей из $-NH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)$ алкил)) $COOH$, $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)$ арил (C_1-C_6) алкил)) $COOH$, $-CH(NHC(O)((C_3-C_{12})$ циклоалкил)) $COOH$, $-CH(NH(CO)((C_1-C_6)$ арилзамещенный (C_3-C_{12}) циклоалкил)) $COOH$ и $-CONH(CH_2$ (необязательно замещенный (C_6-C_{10}) арил));

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

J представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$ или $-CH_2-$;

K представляет собой $-C(O)-$, $-NH-$ или $-O-$;

где по меньшей мере один из J и K представляет собой $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

L выбран из группы, состоящей из связи, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-C(O)-$ и $-C(=NR^l)-$;

где R^l представляет собой H ;

или где R^l и присутствующий R^c , совместно с промежуточными атомами, образуют замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, гидрокси (C_1-C_6) алкил или галоген (C_1-C_6) алкил;

R^j и R^k каждый независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_6) алкила, аминокла (C_1-C_6) алкила, (гетероциклоалкил) (C_1-C_6) алкила и необязательно замещенного гетероциклоалкила;

U представляет собой N или CR^3 ;

R^3 представляет собой H , галоген или (C_1-C_6) алкокси; и

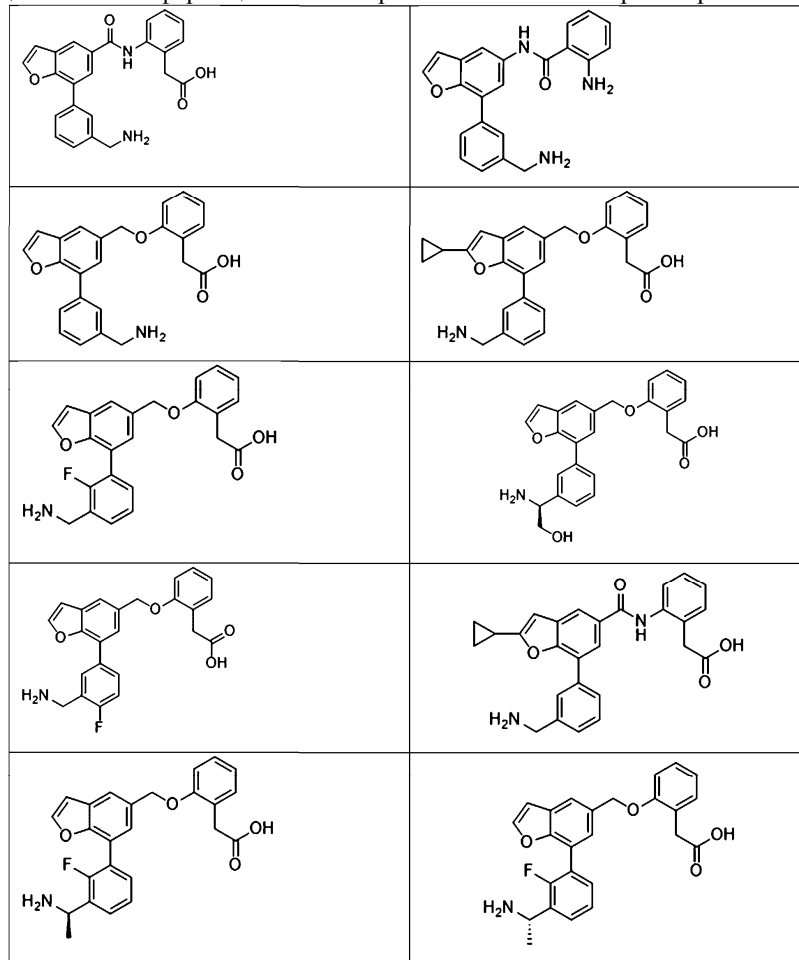
V представляет собой N или CH;

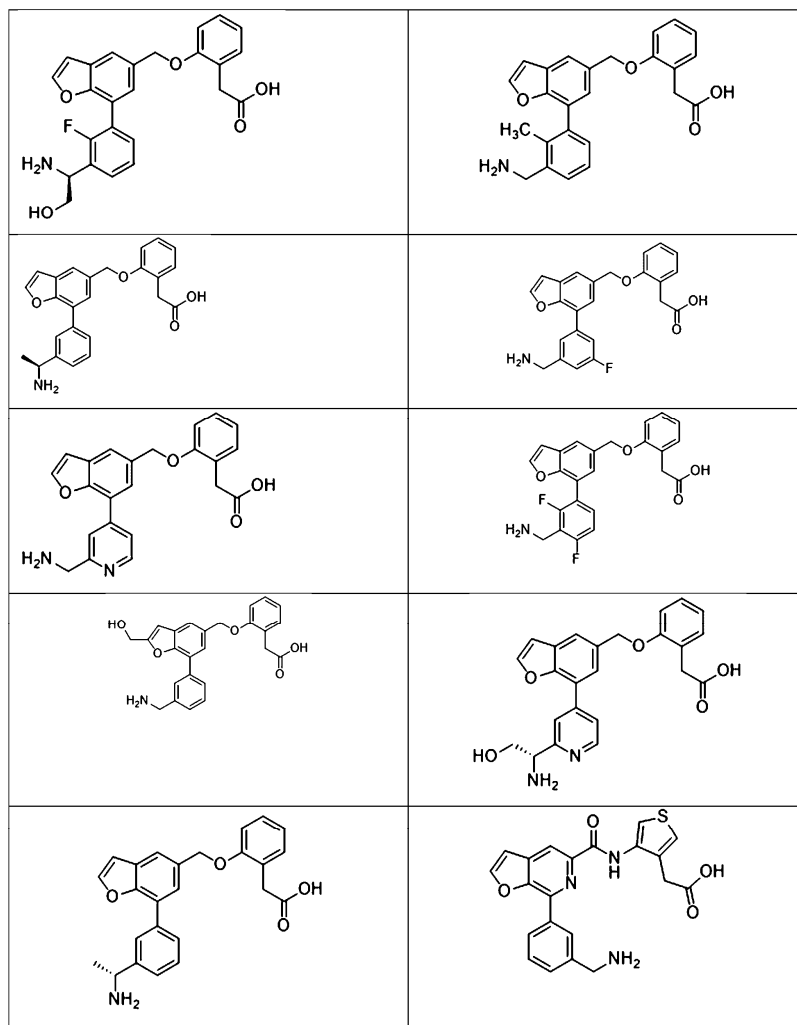
где "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической группе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

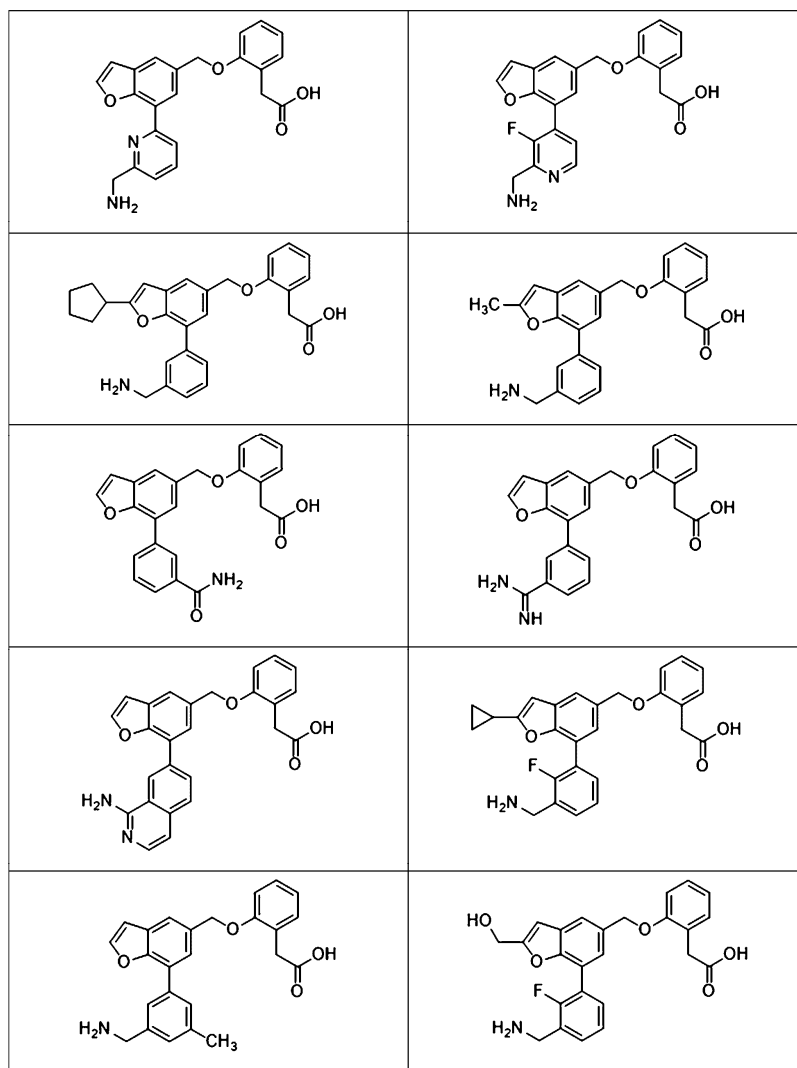
"гетероциклоалкил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и

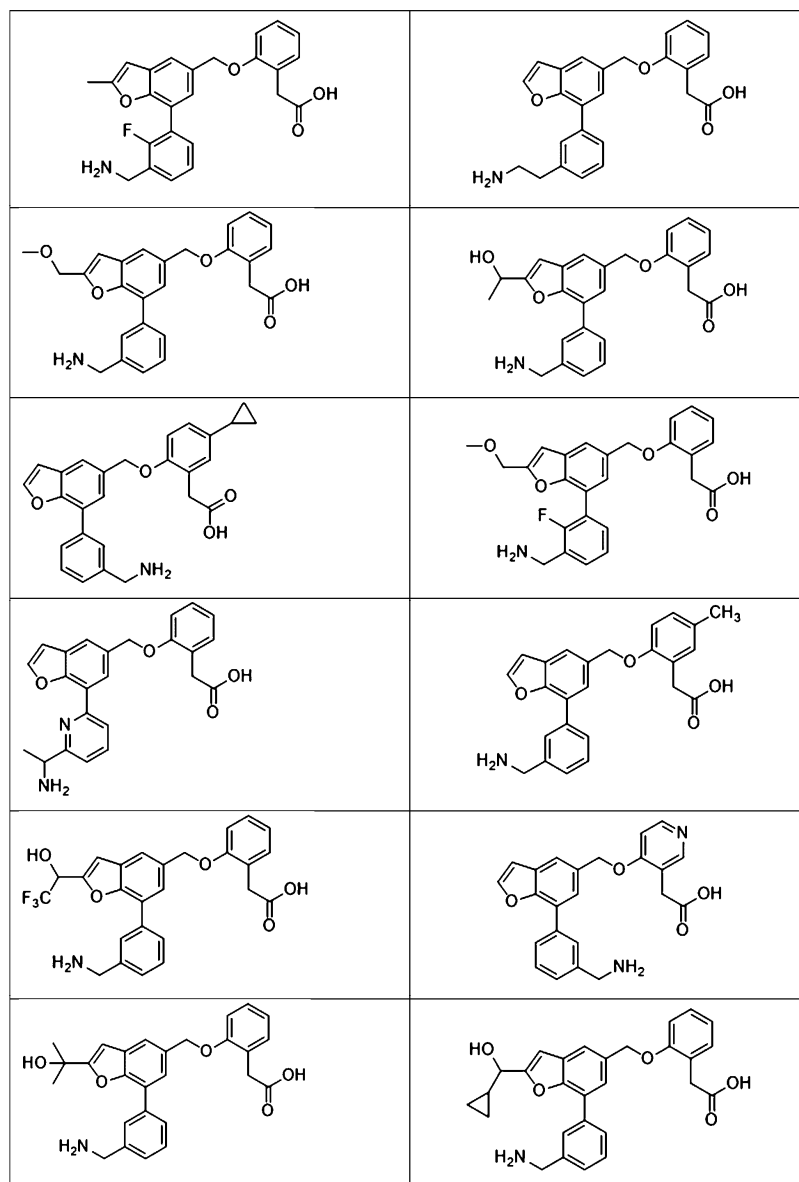
когда группа является замещенной, указанные один или более заместителей независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₆)алкила.

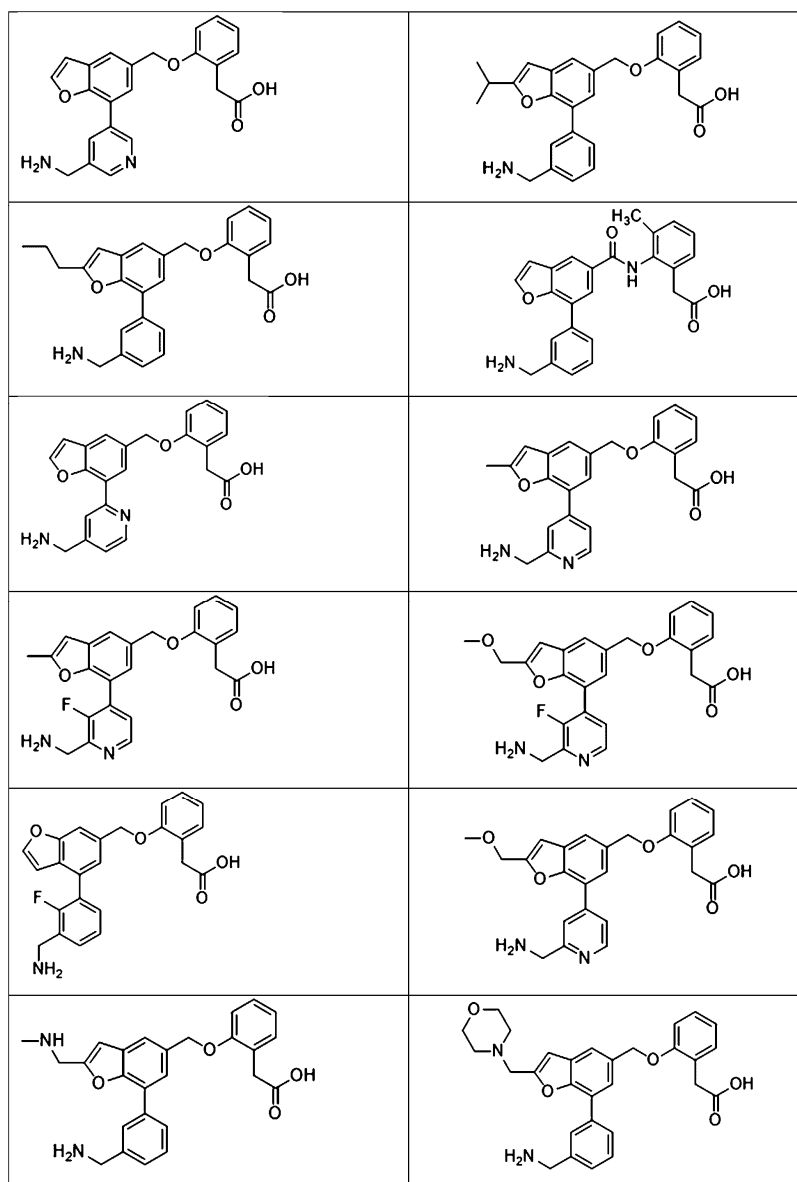
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств:

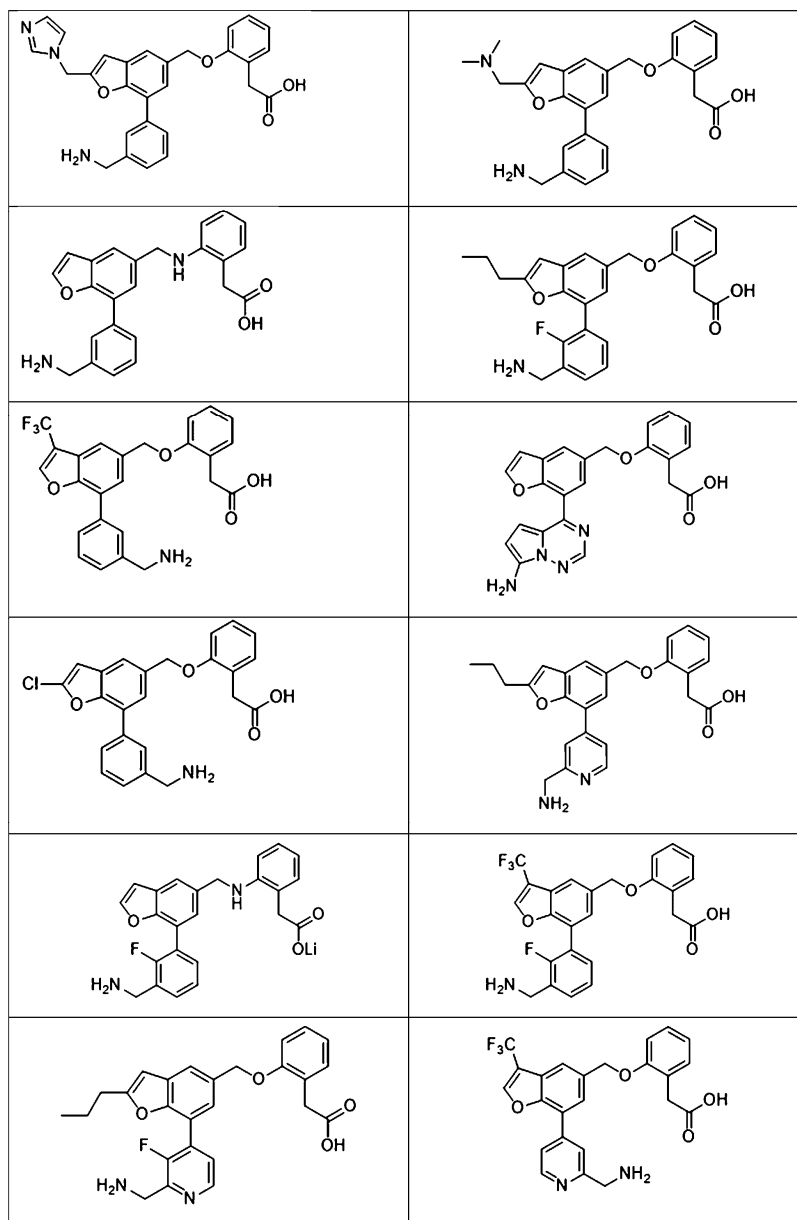


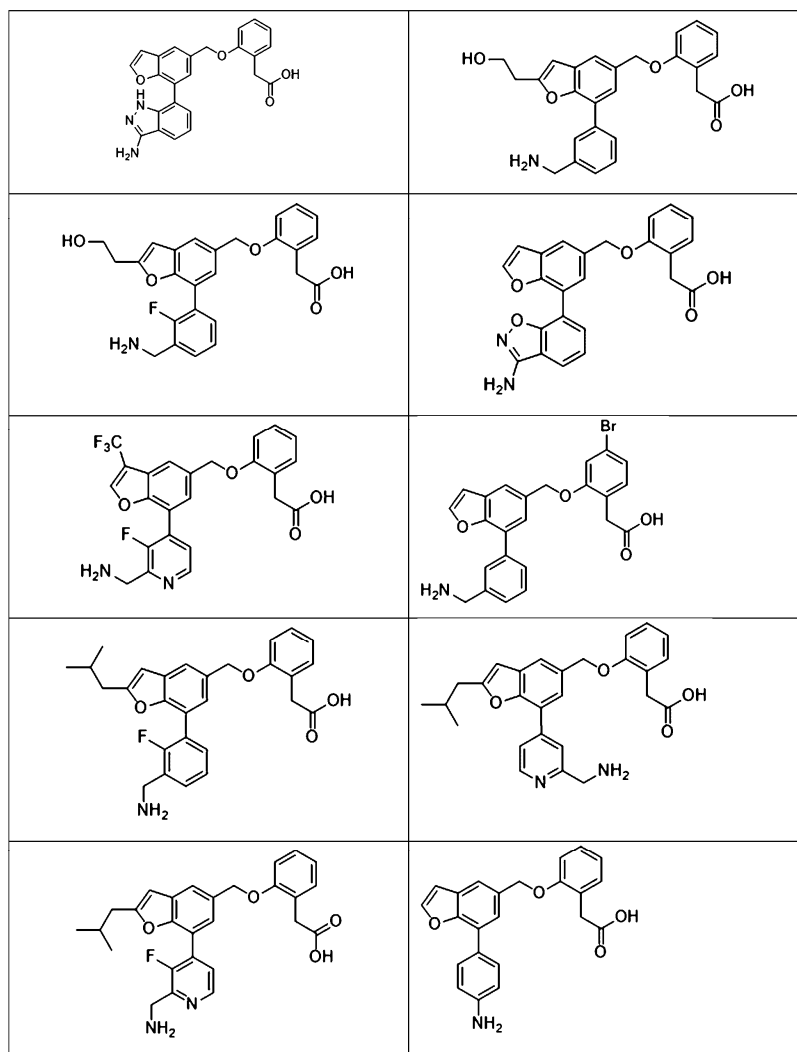


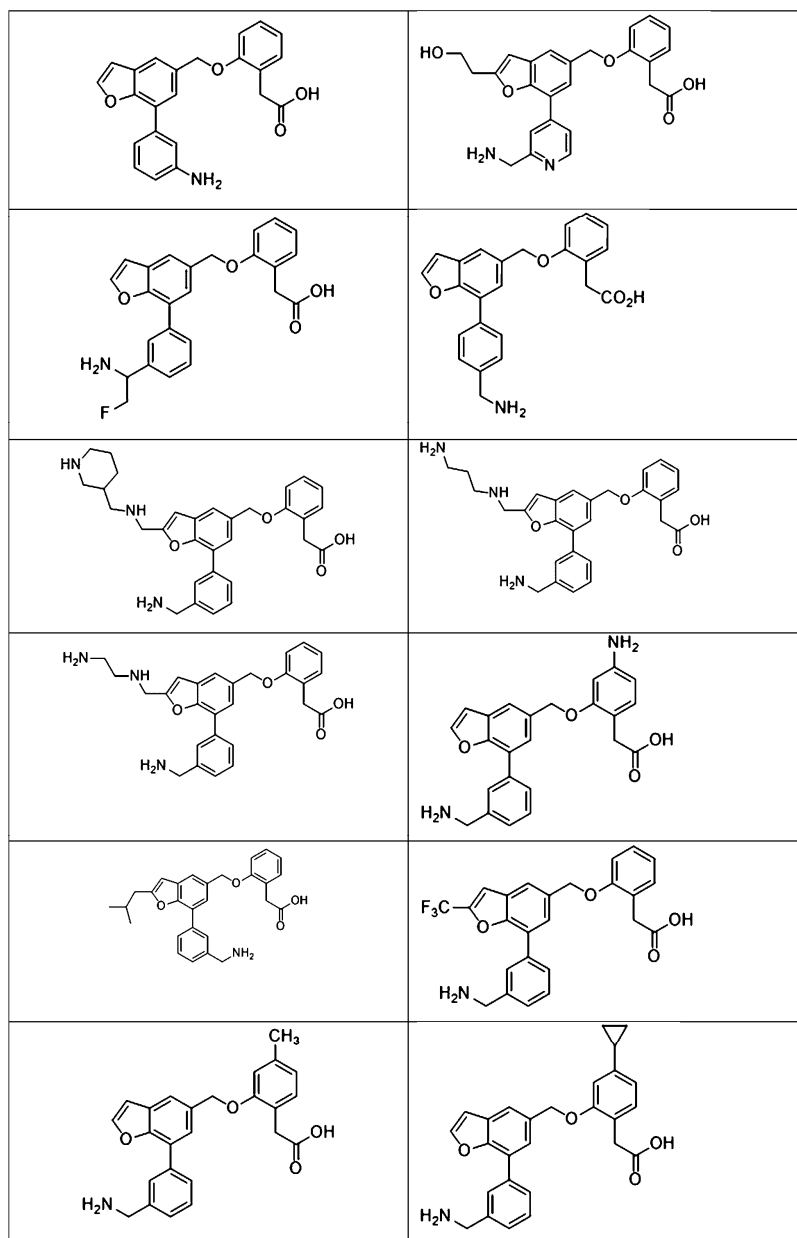


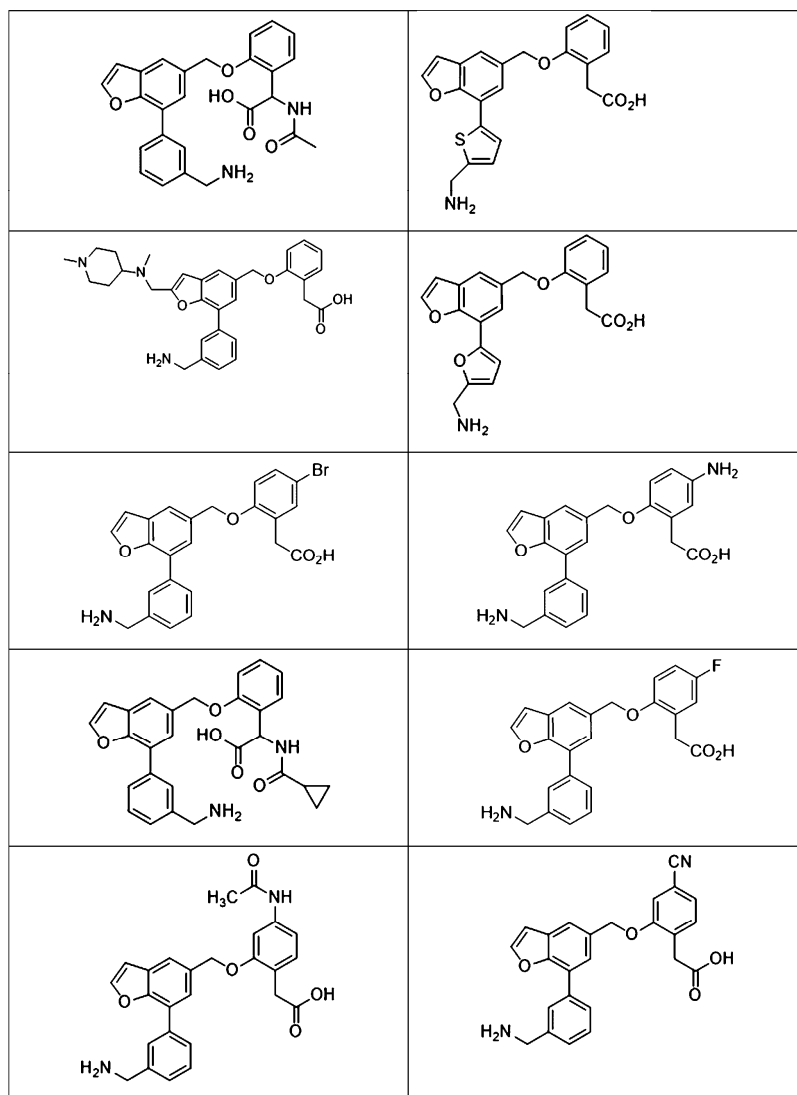


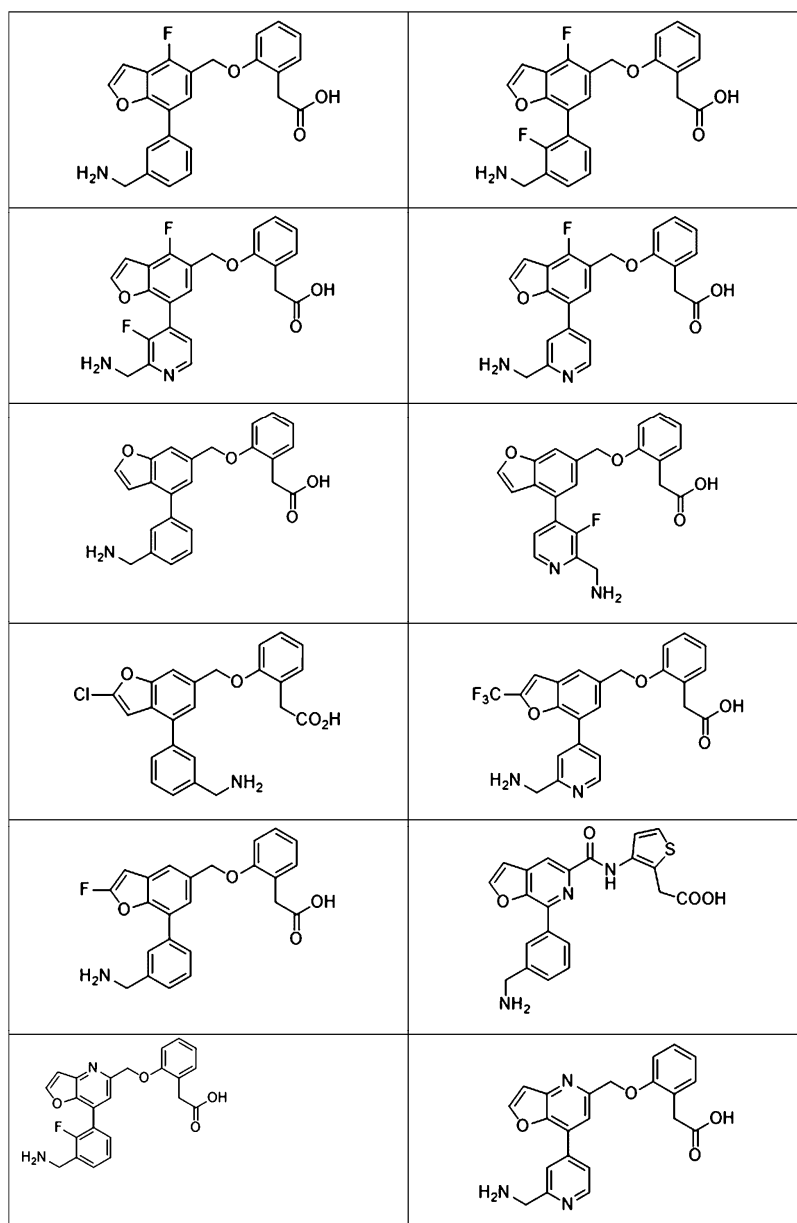


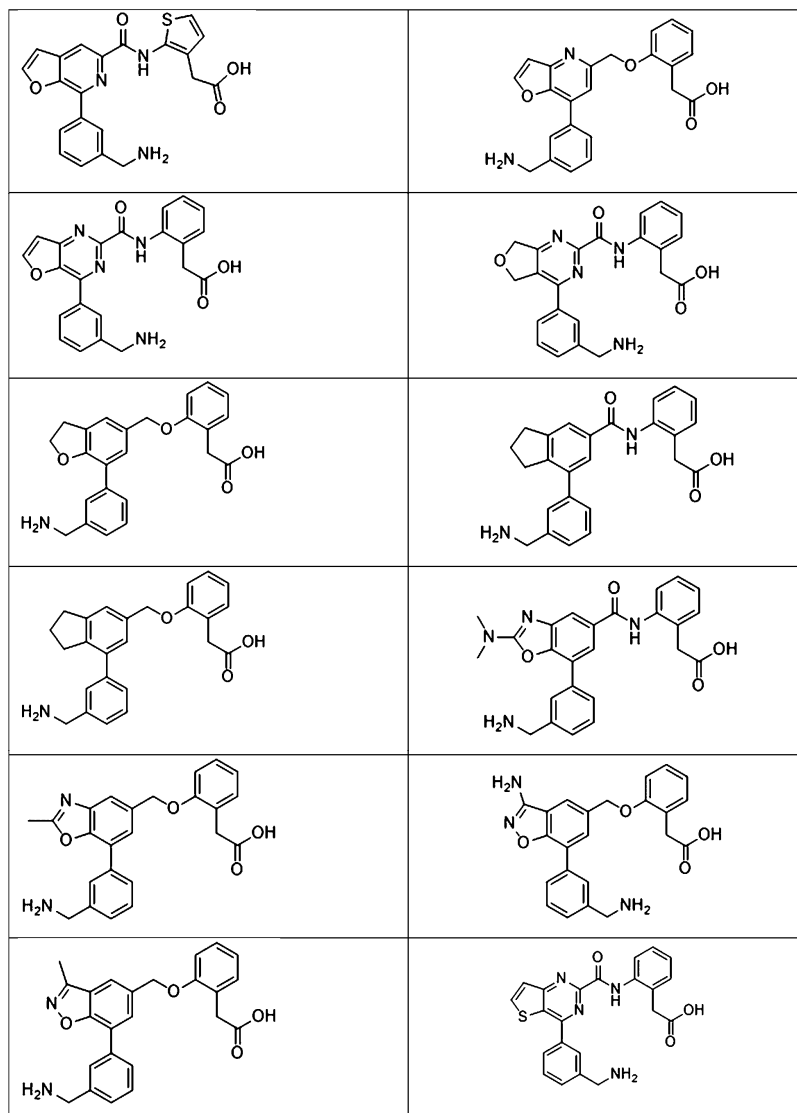


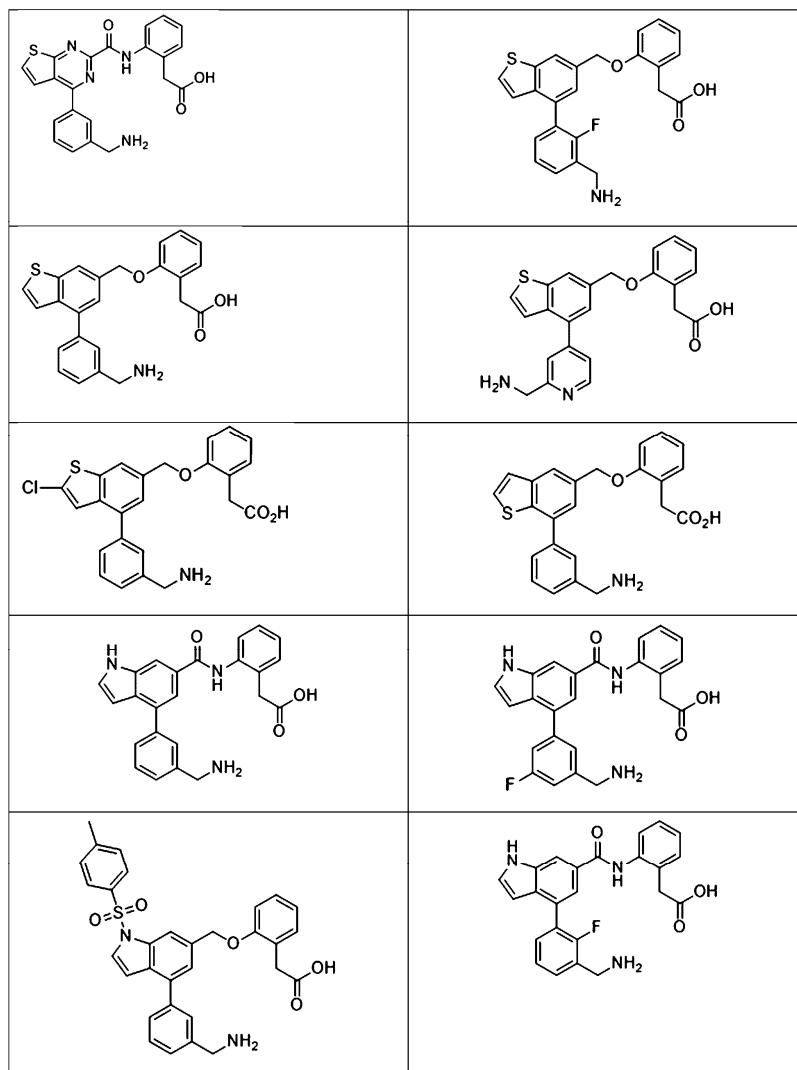


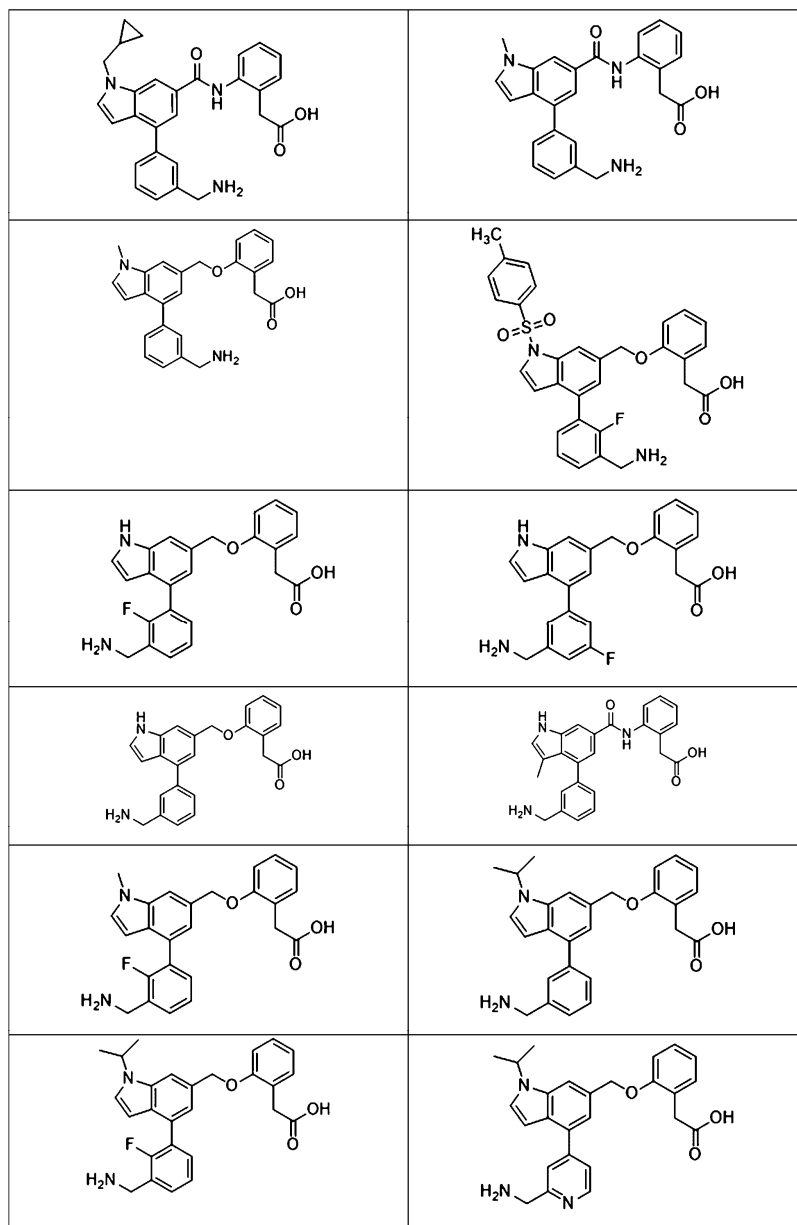


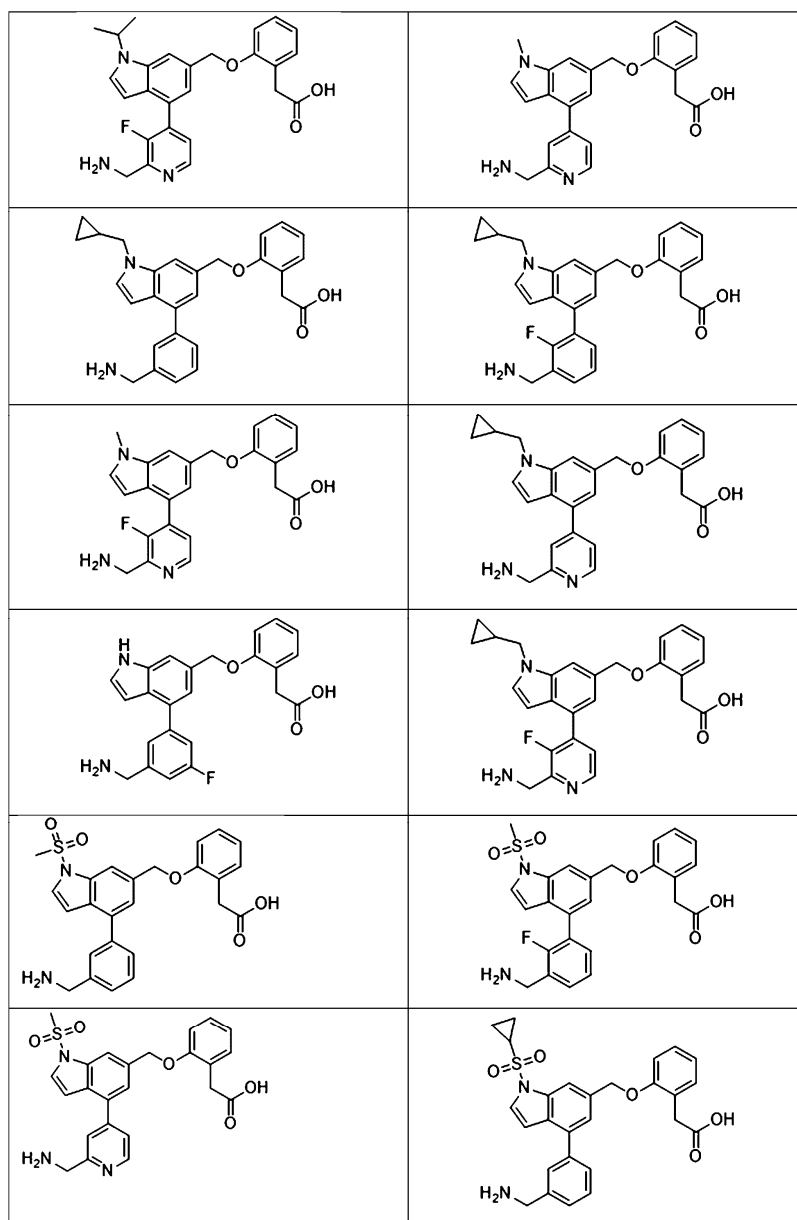


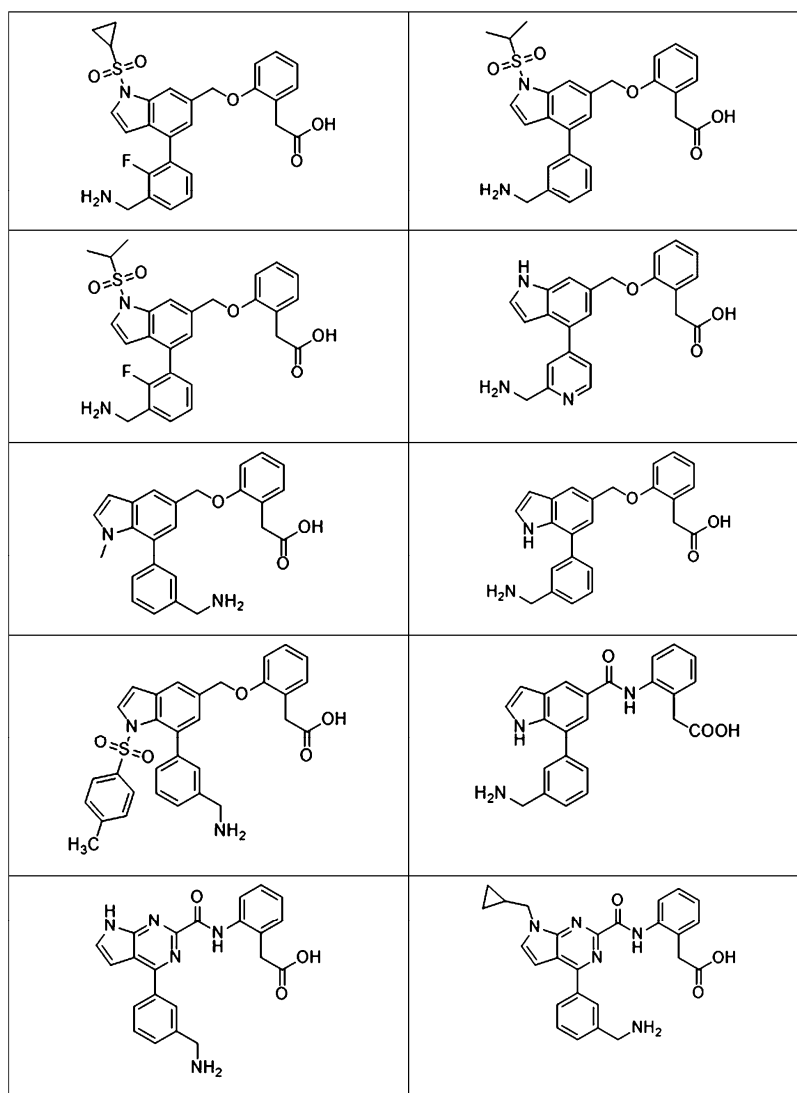


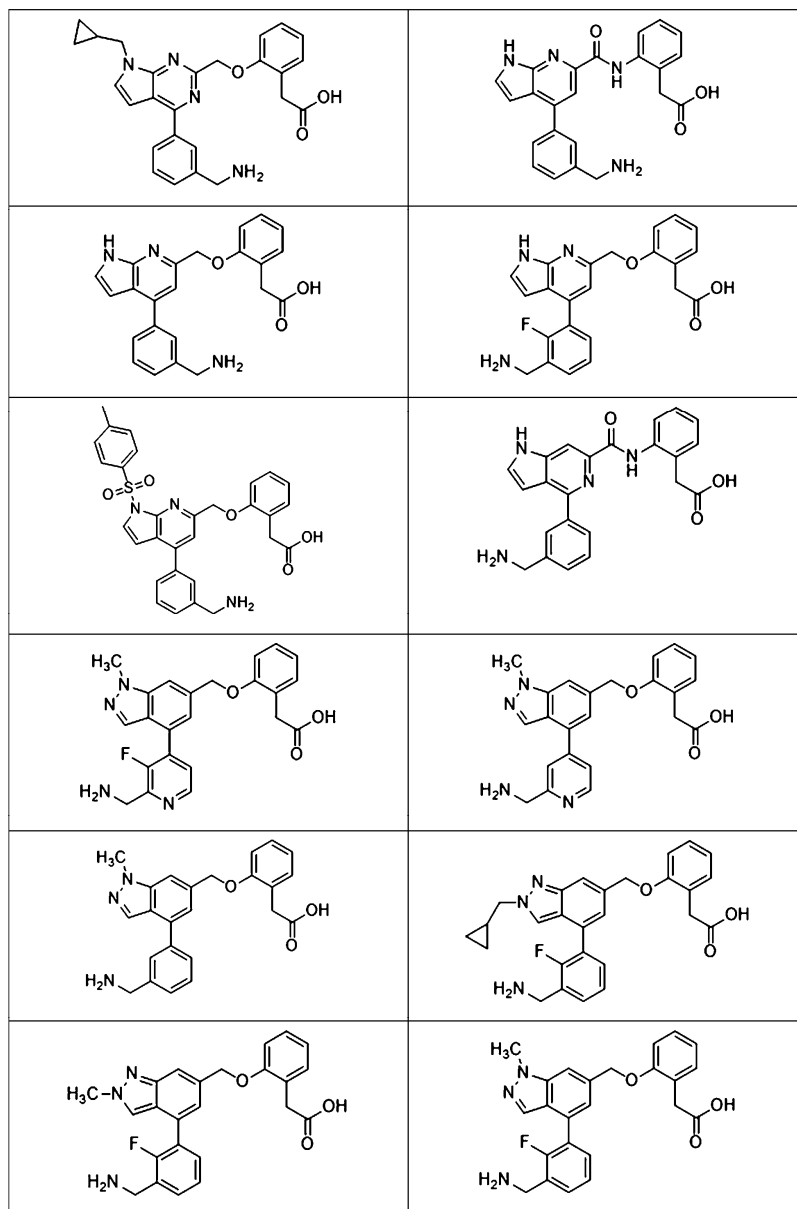


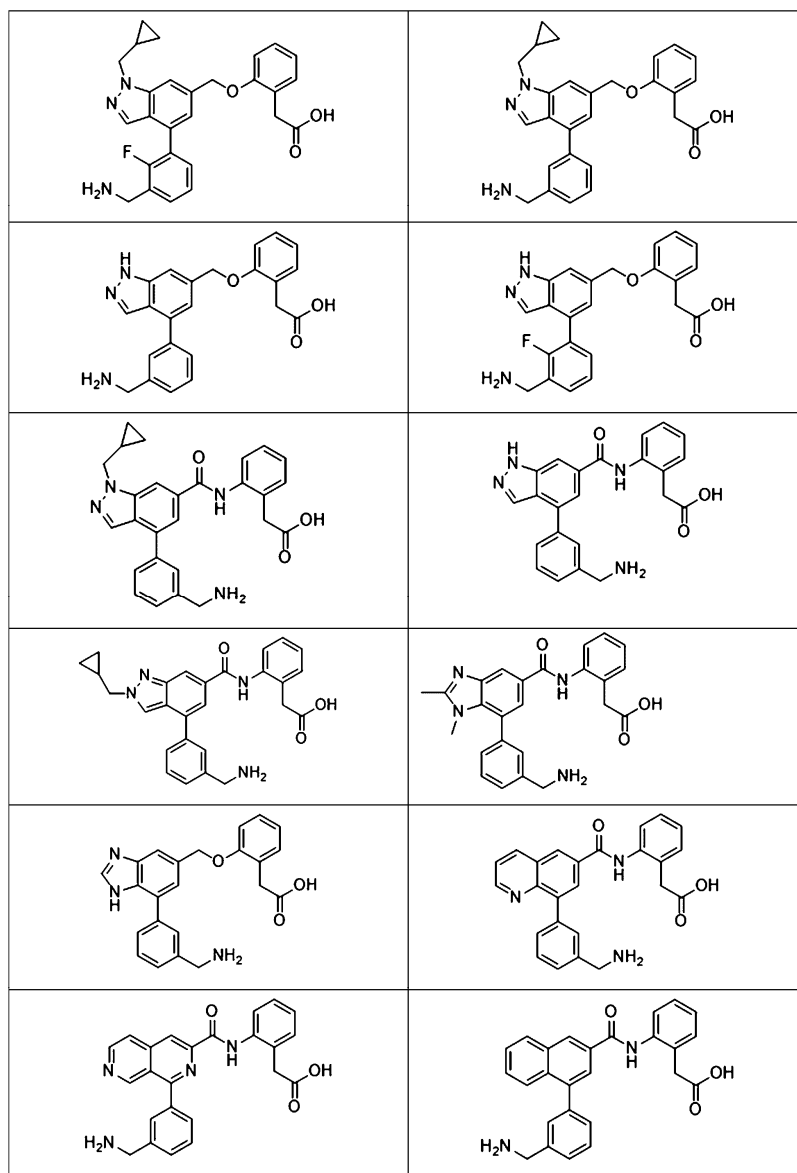


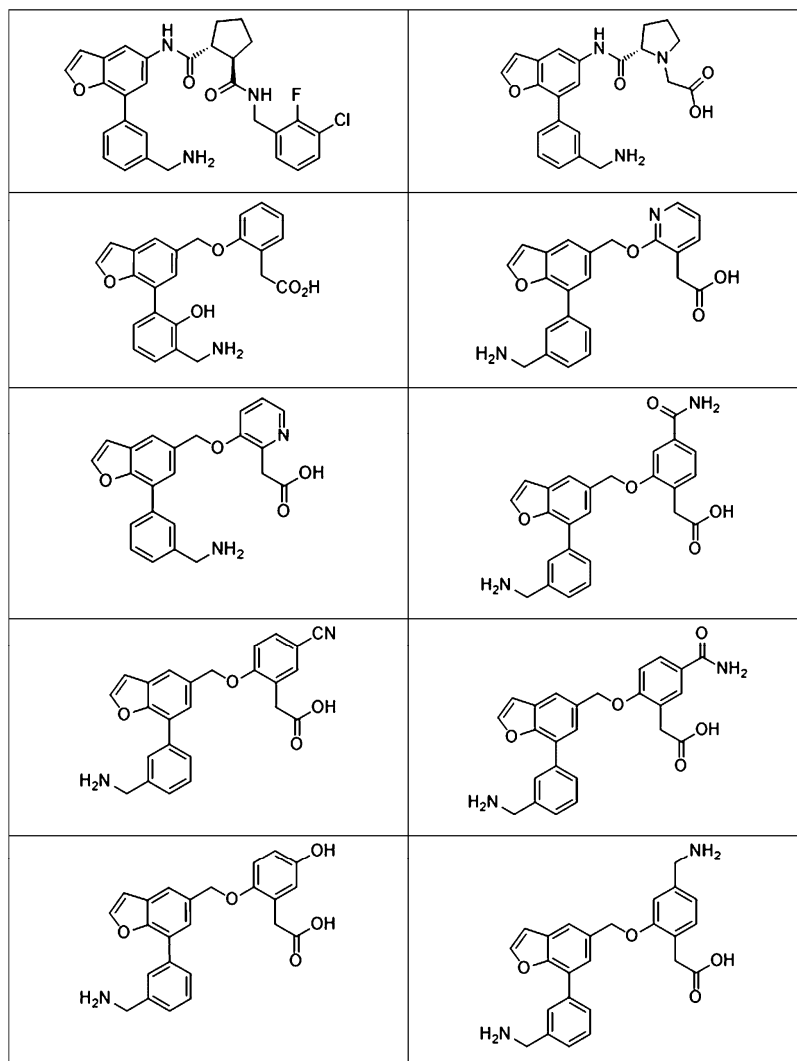


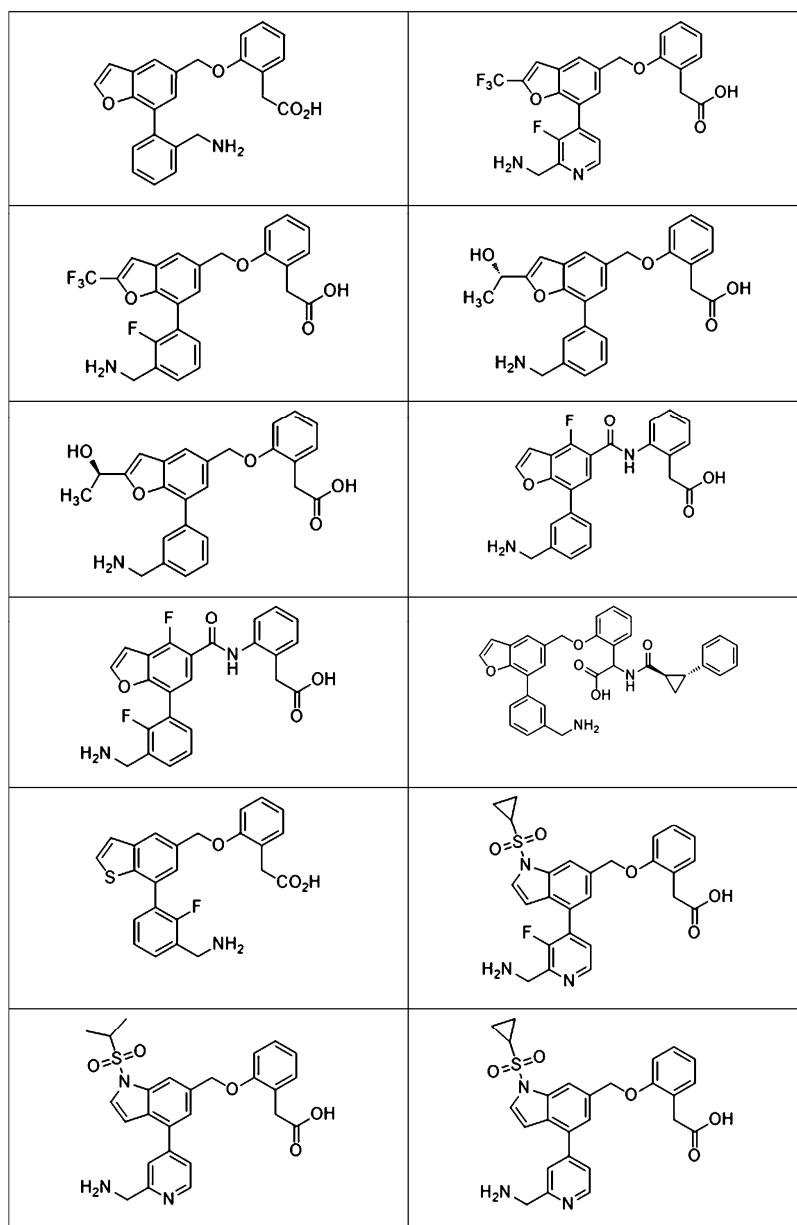


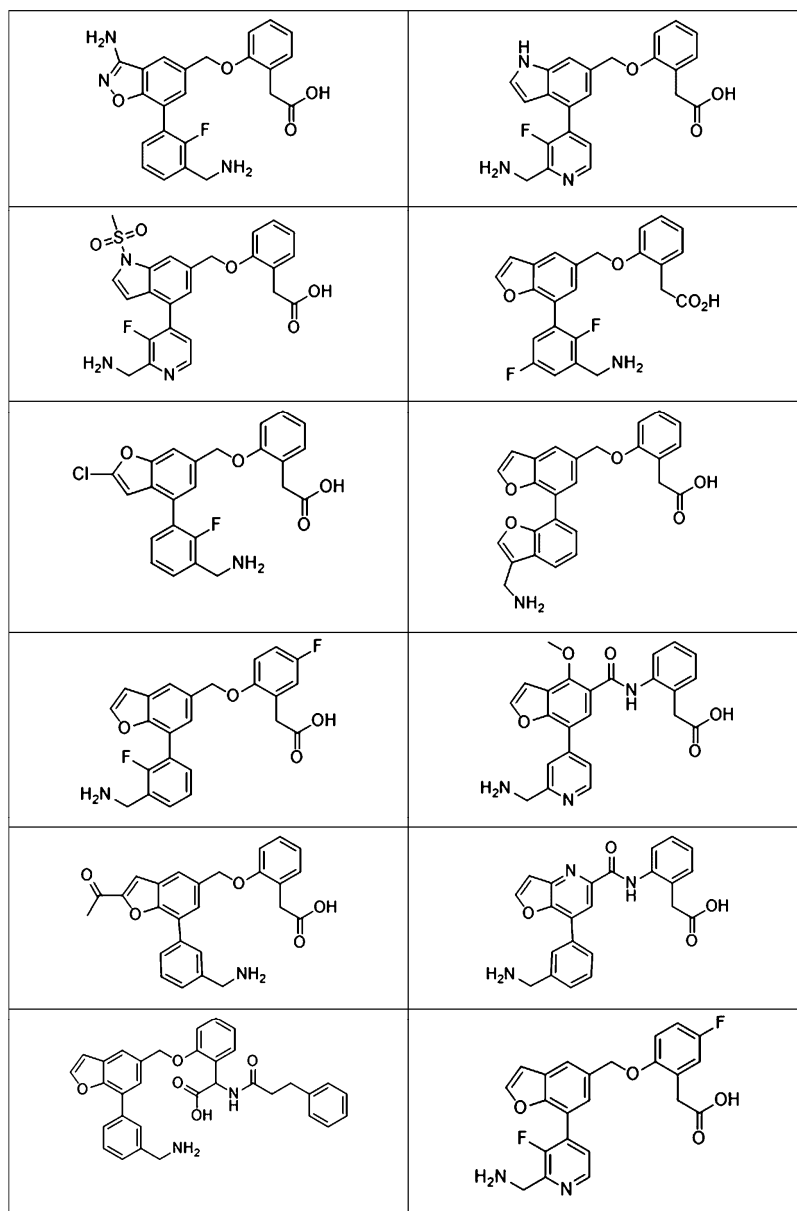


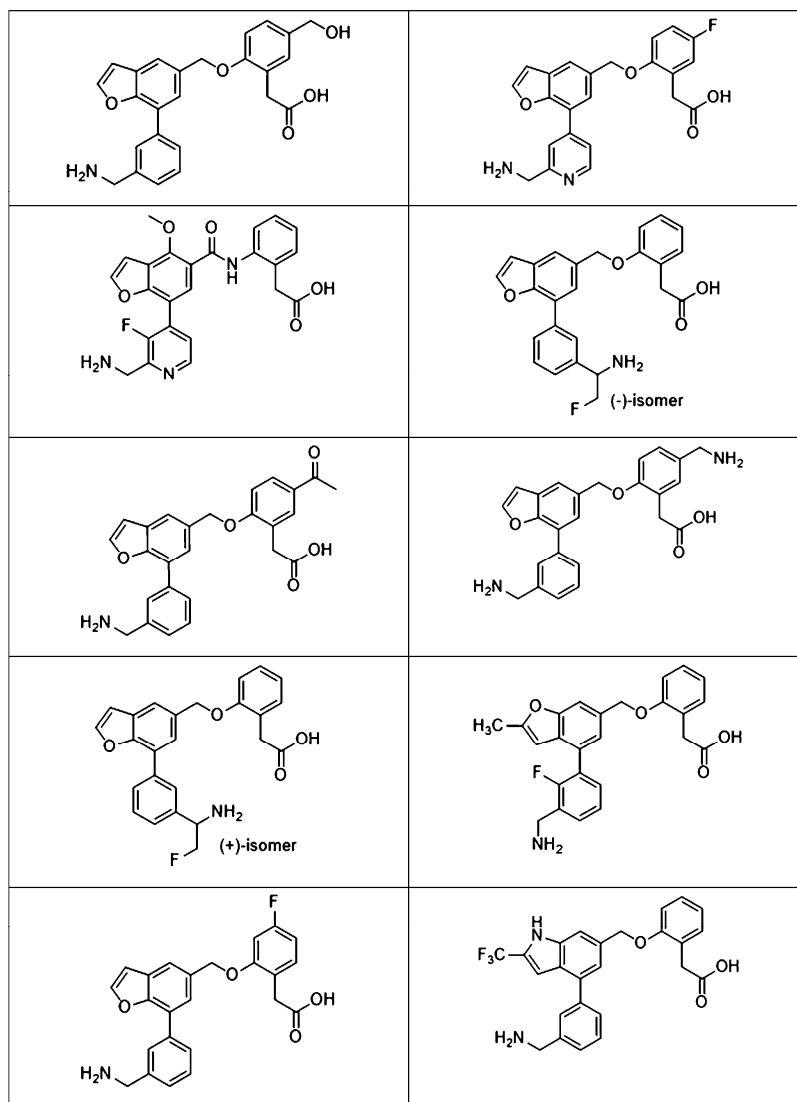


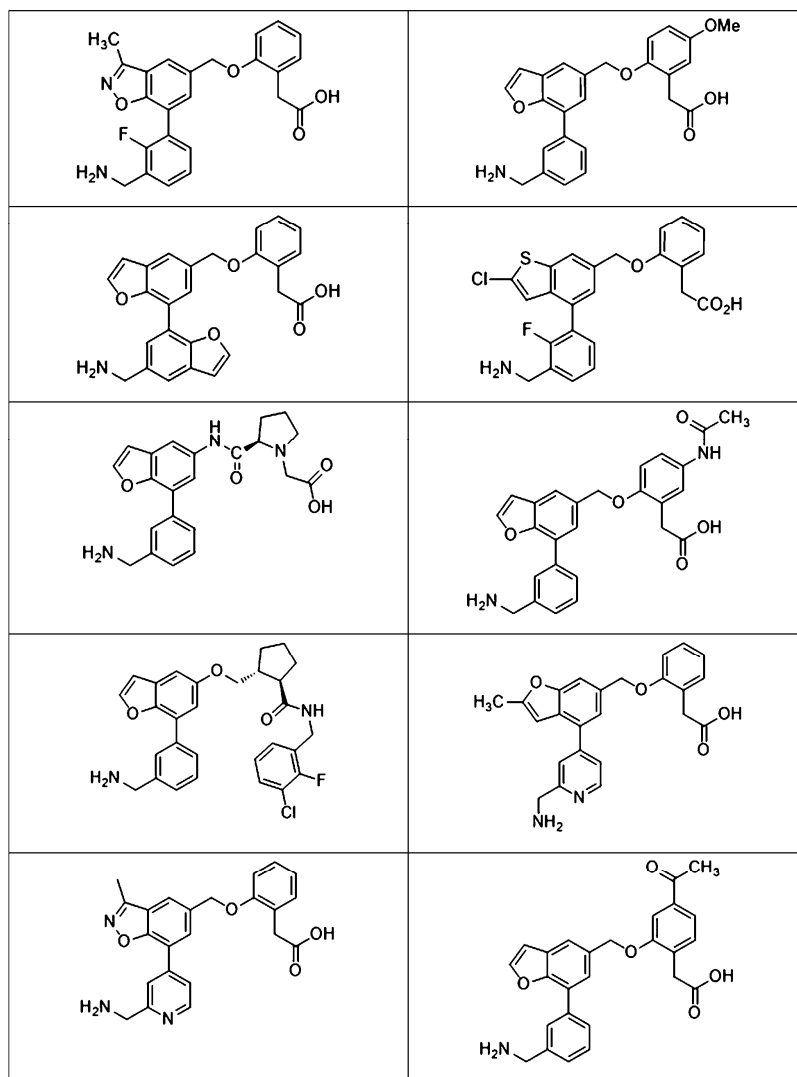


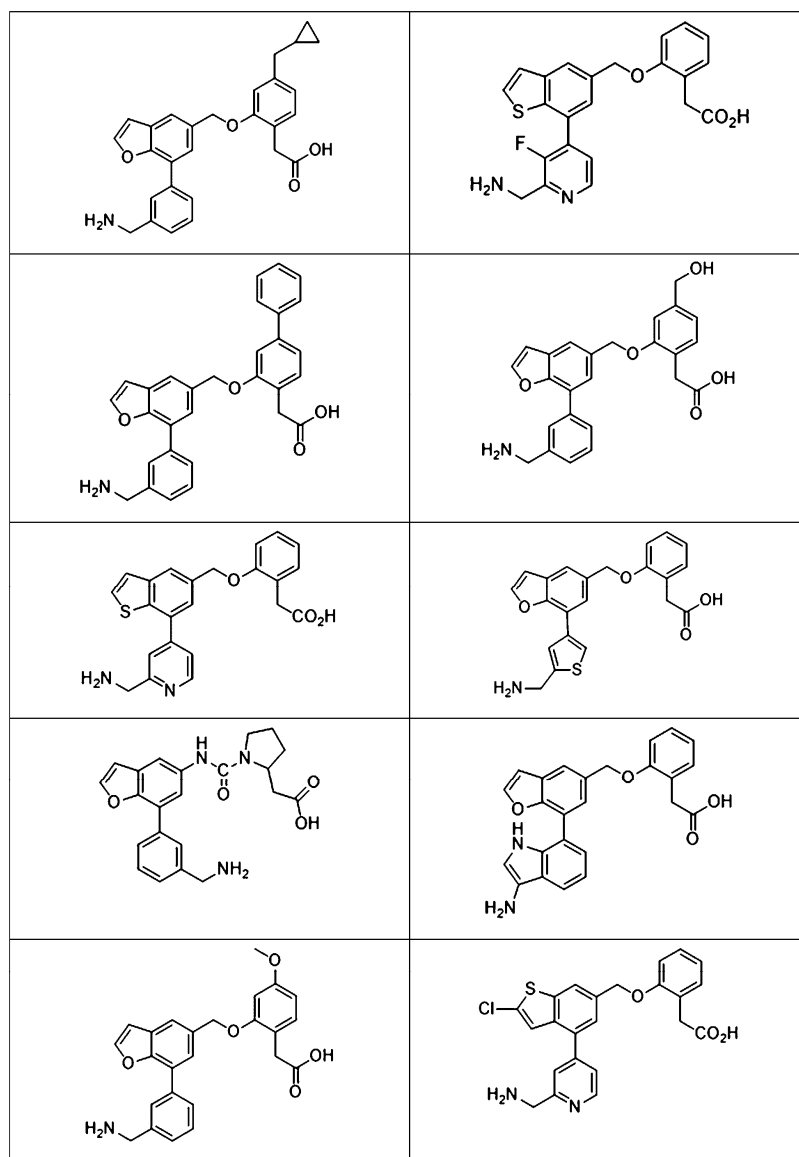


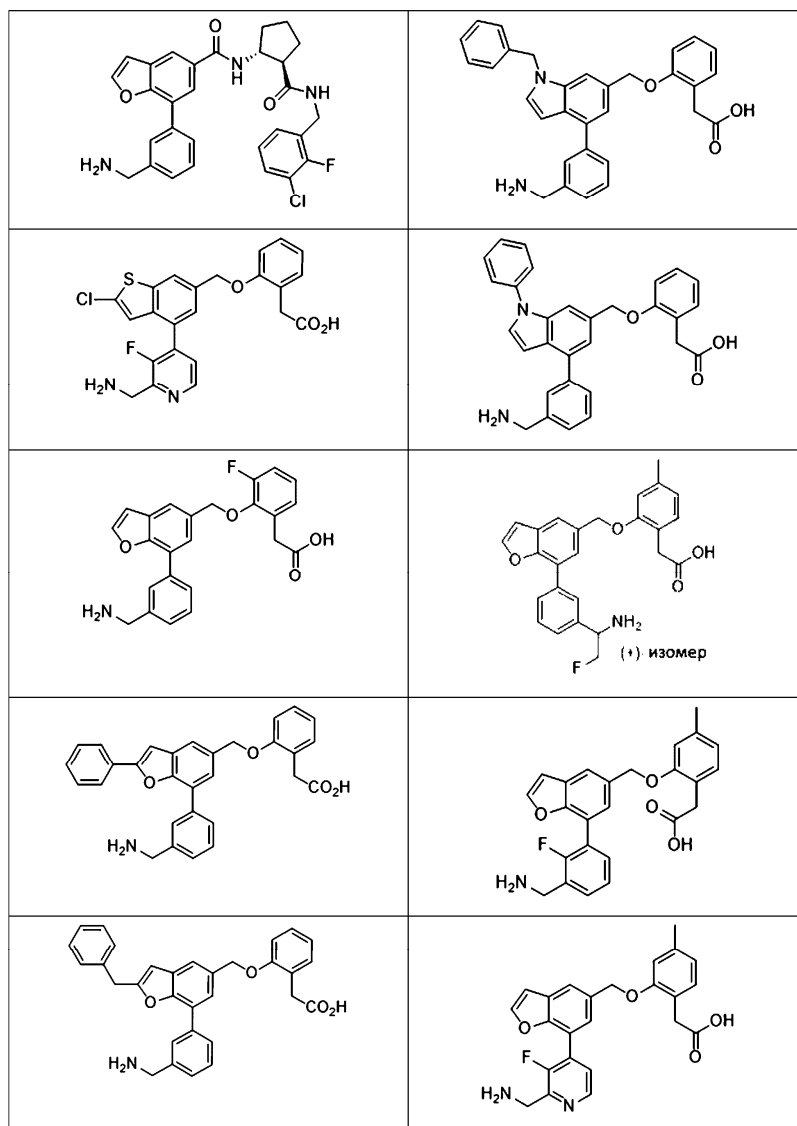


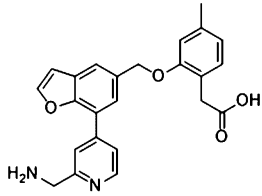
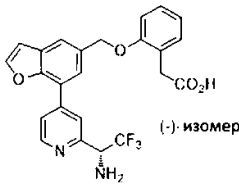
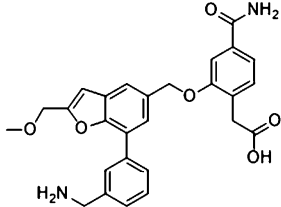
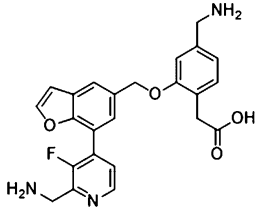
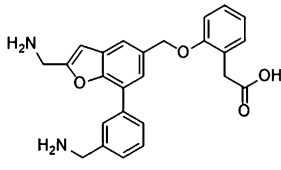
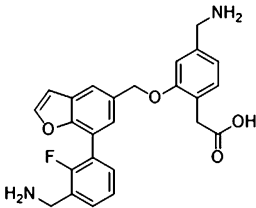
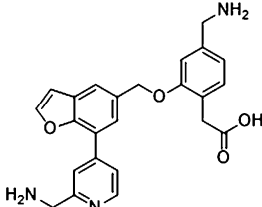
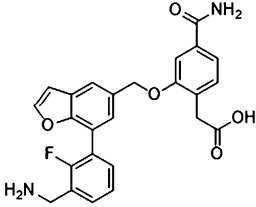
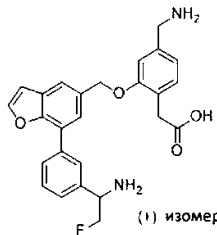
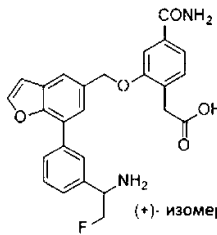


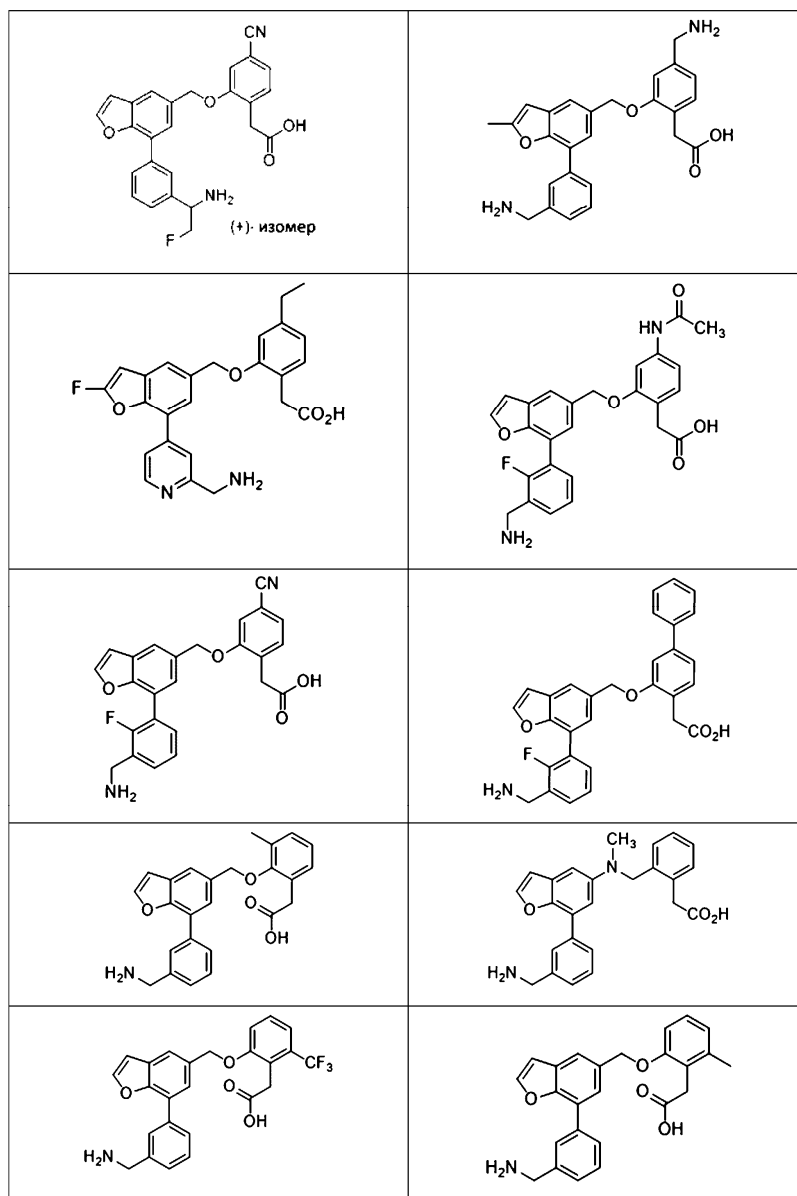


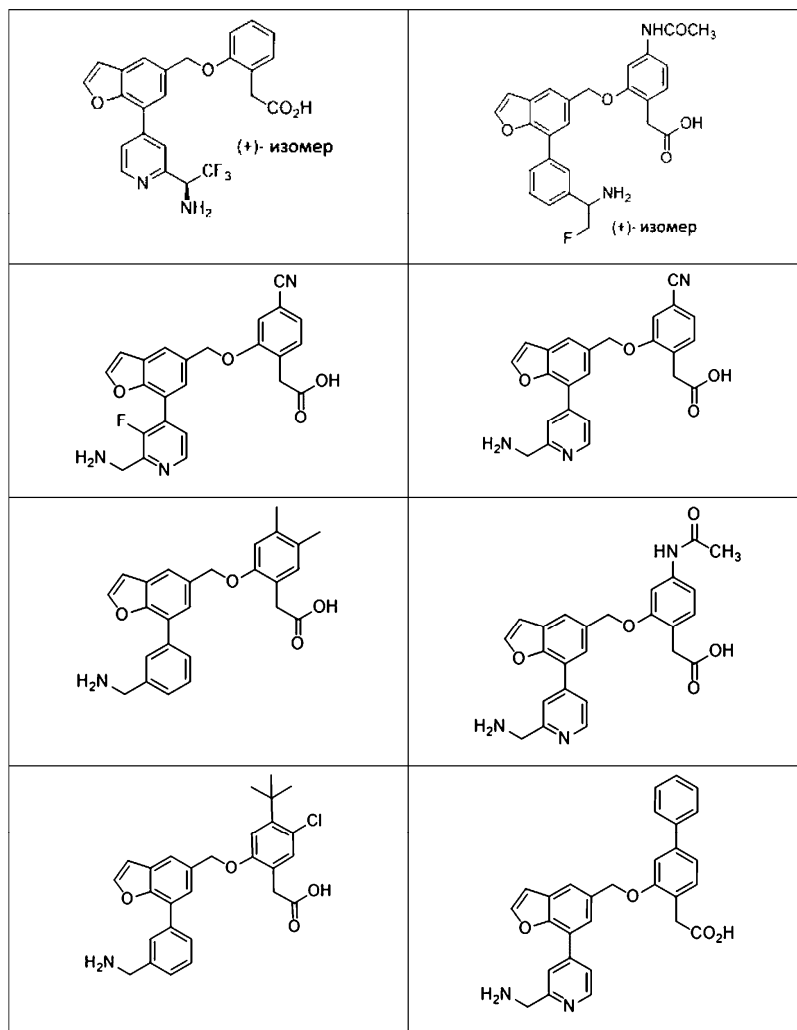


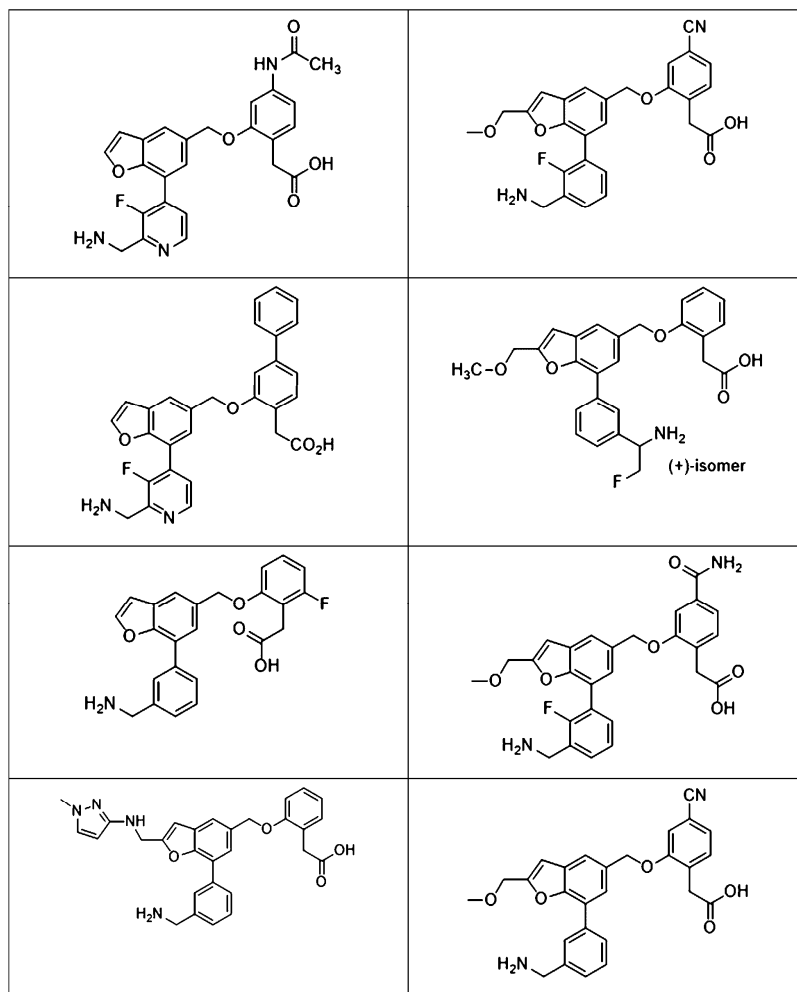


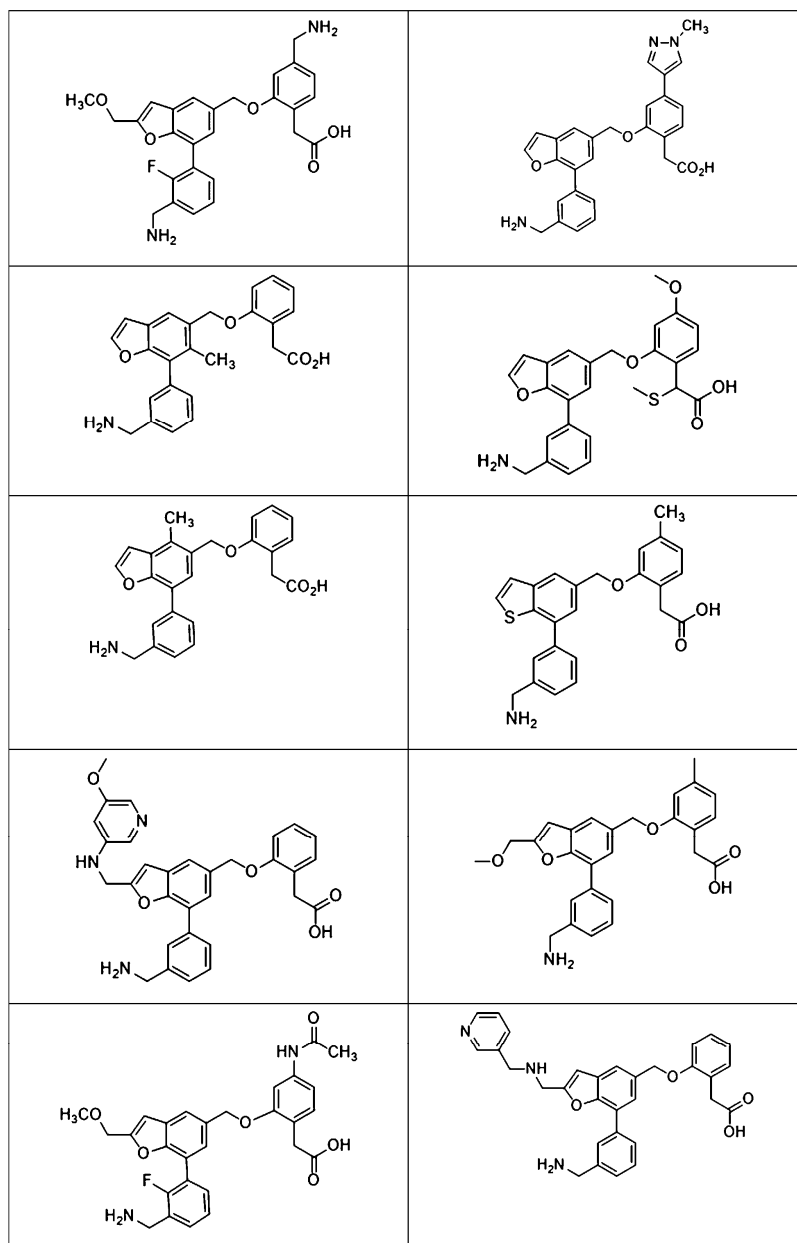


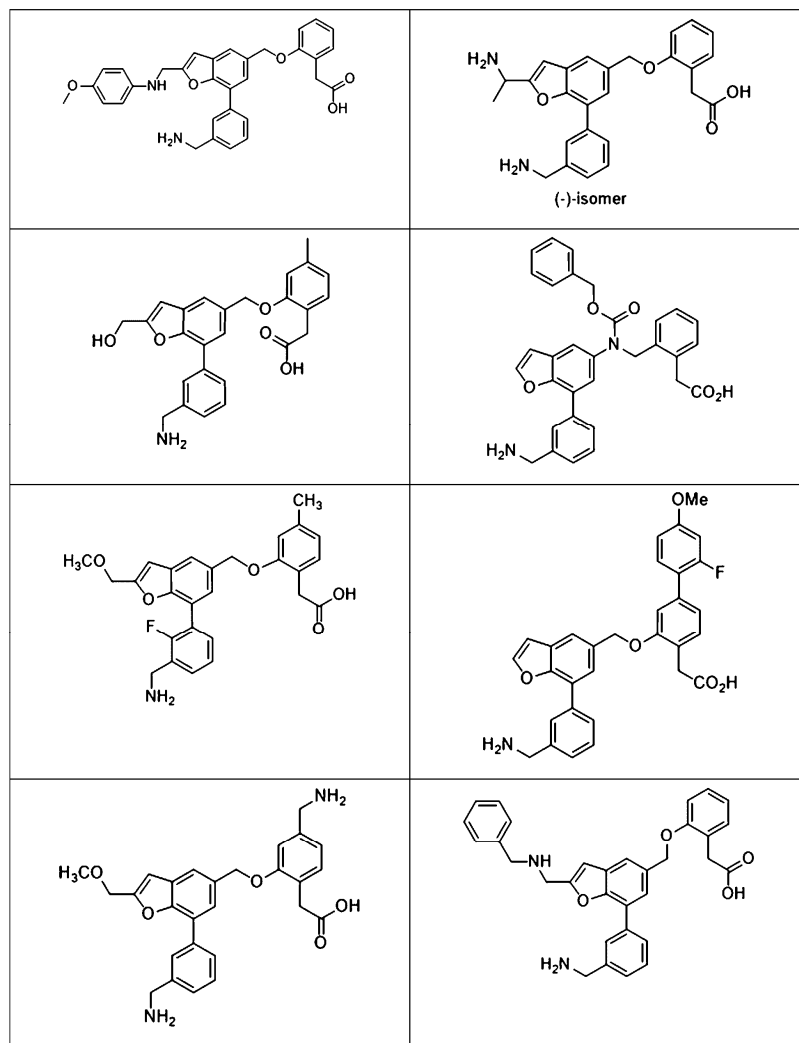
	 <p>(-)-изомер</p>
	
	
	
 <p>(-) изомер</p>	 <p>(+) изомер</p>

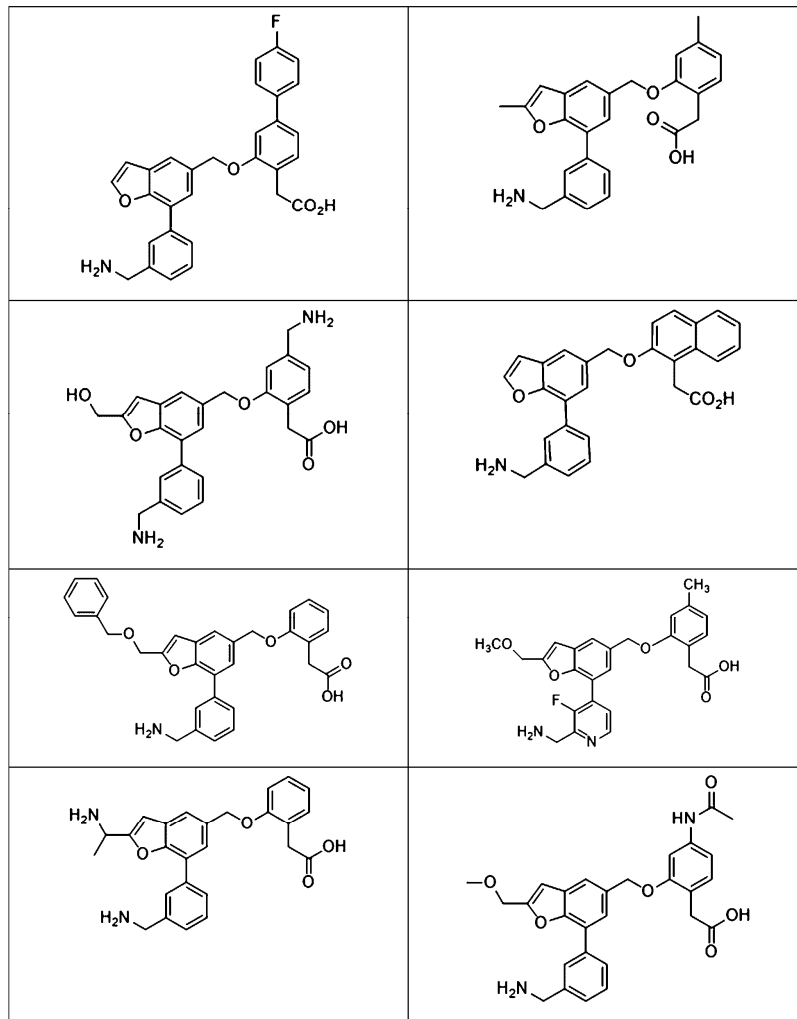


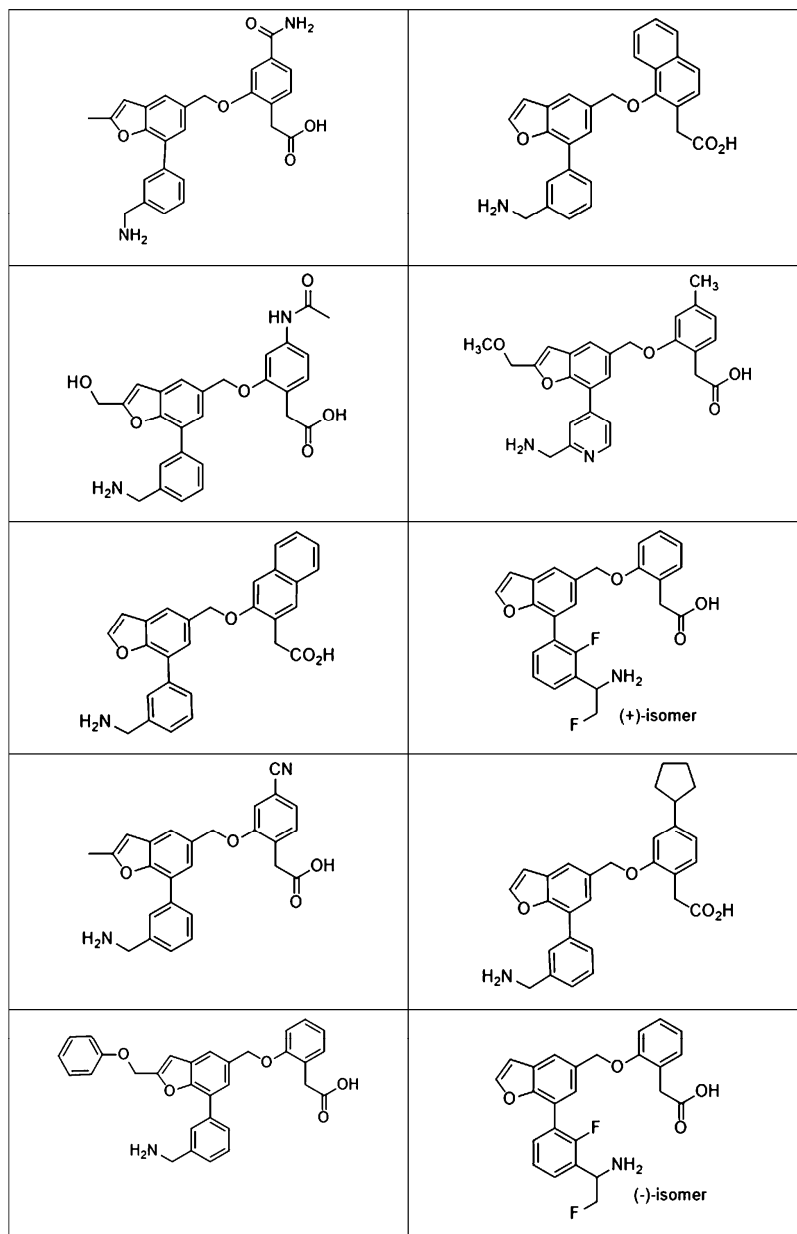


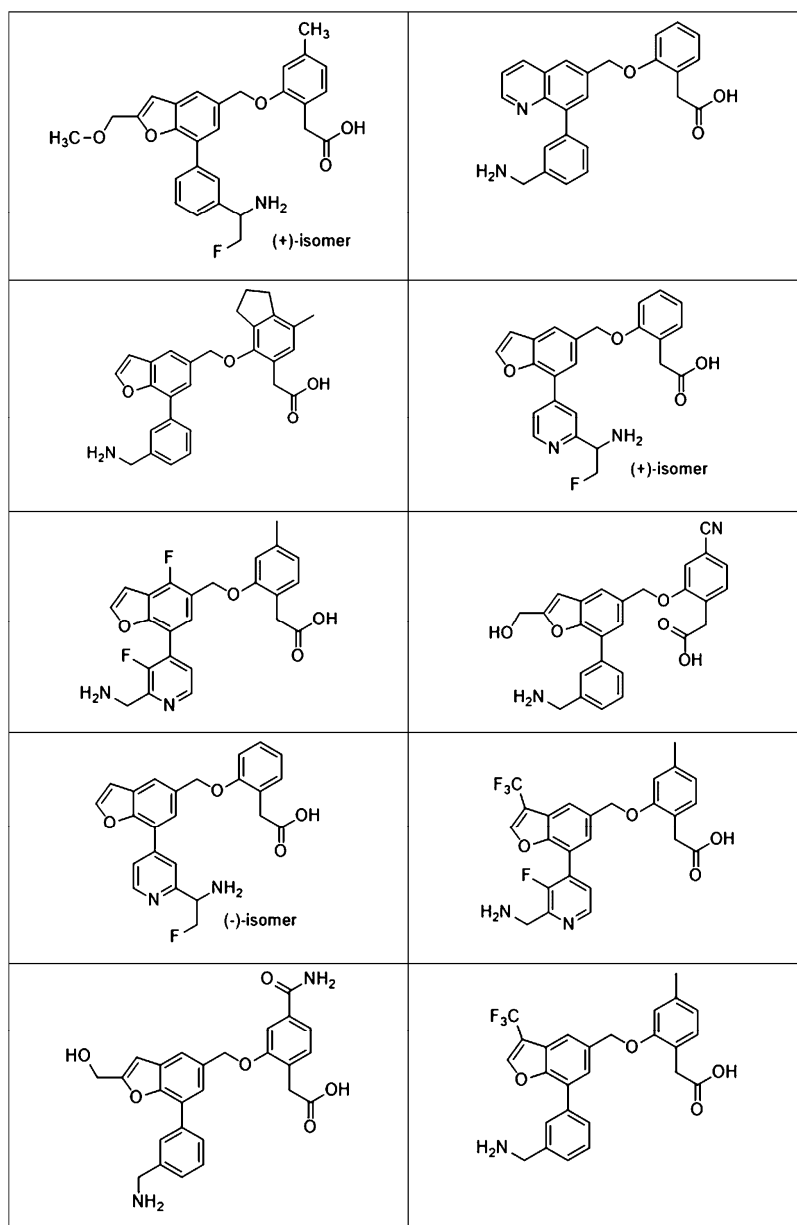


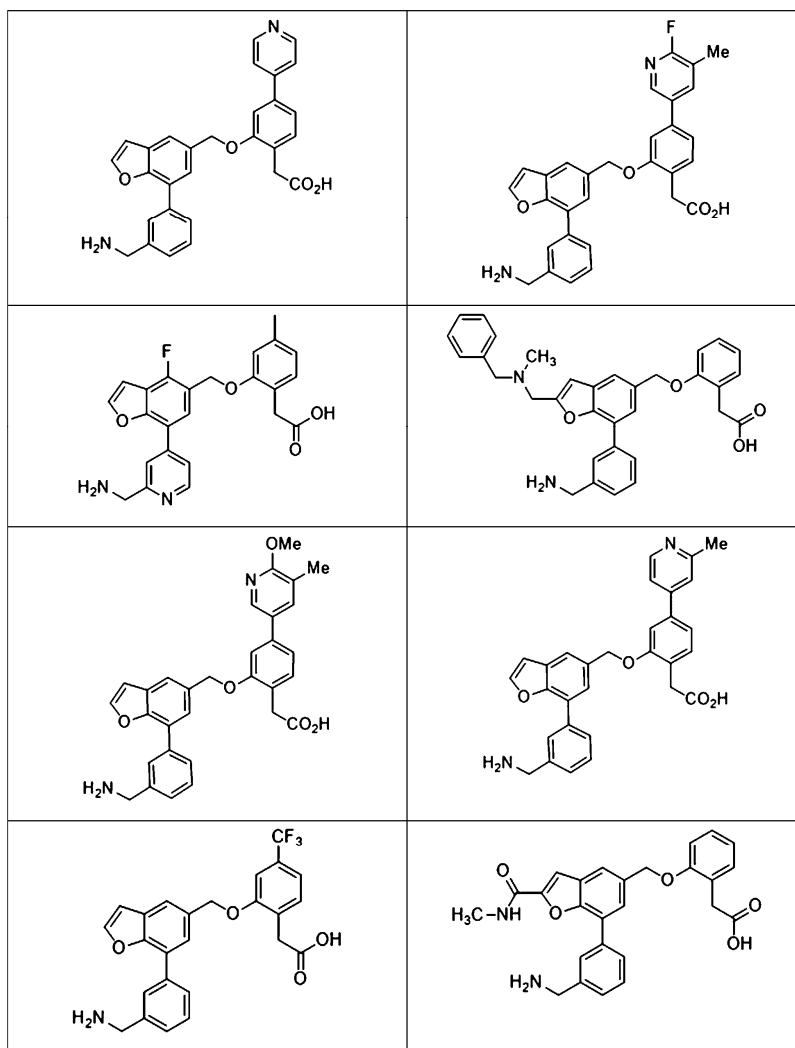


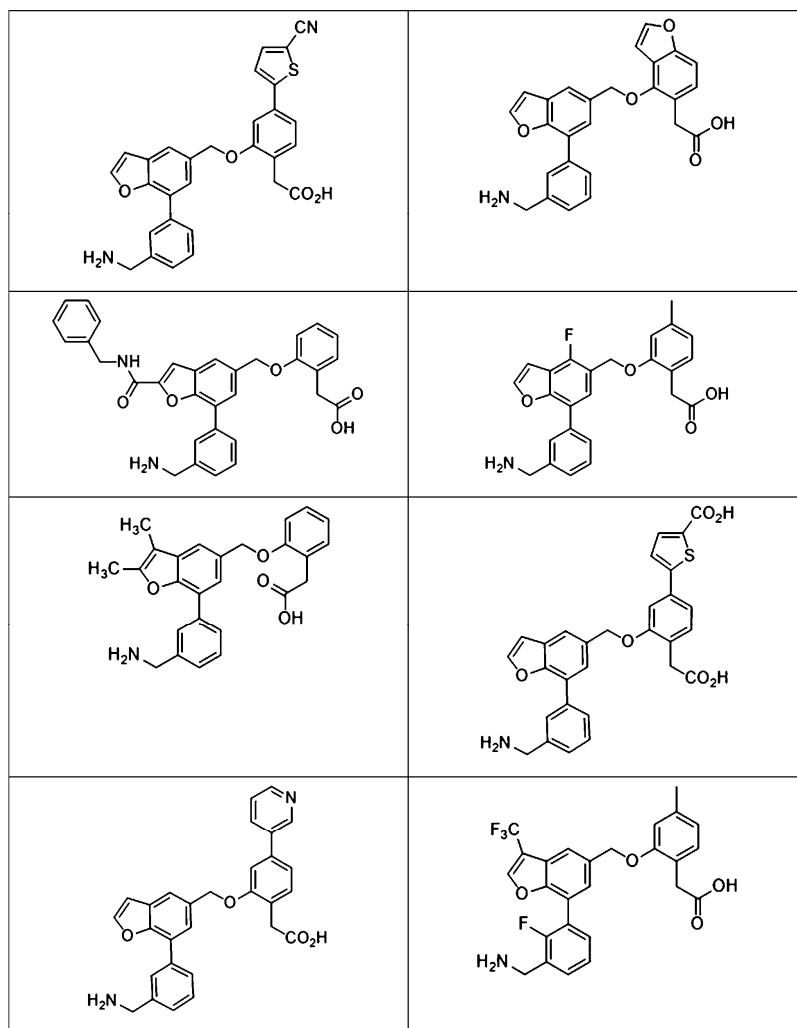


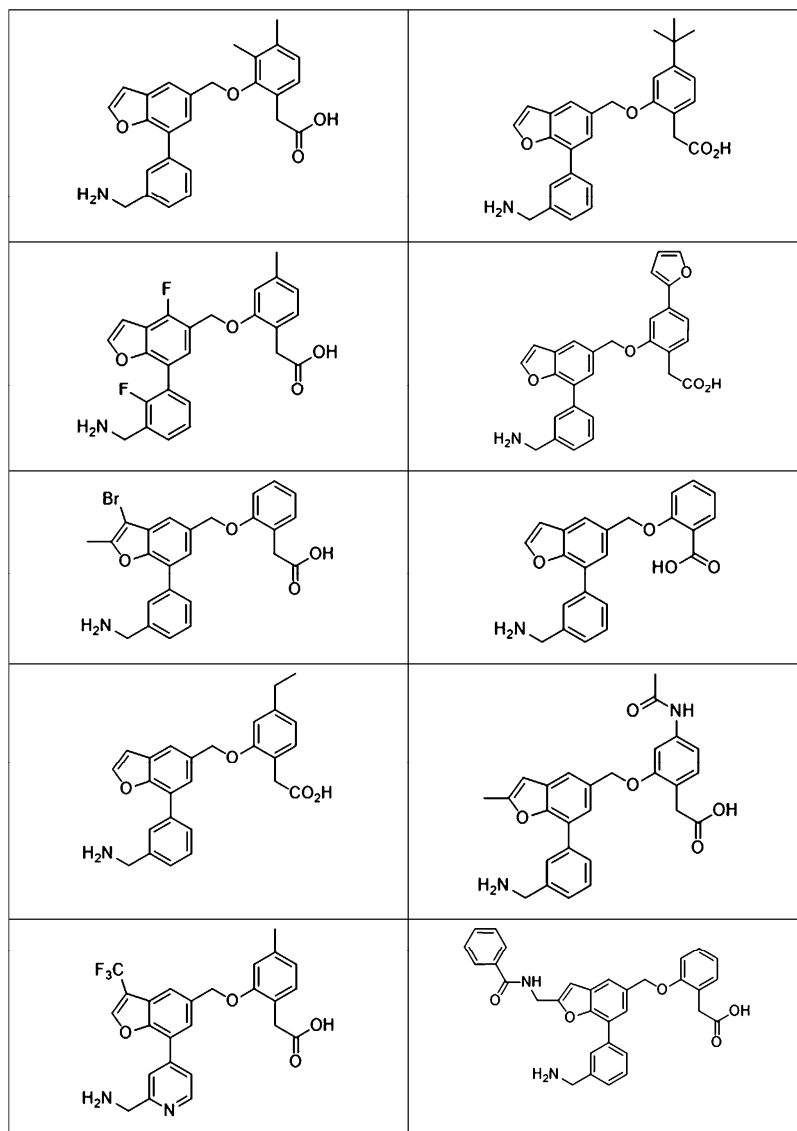


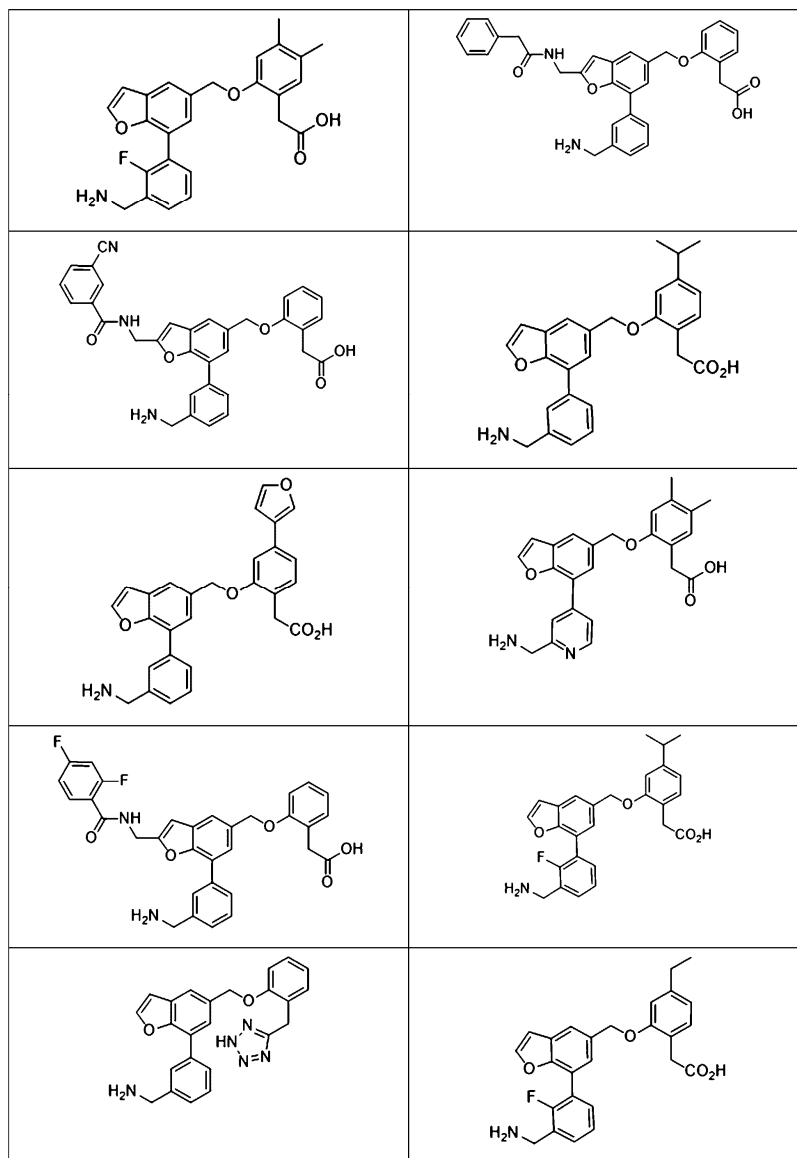


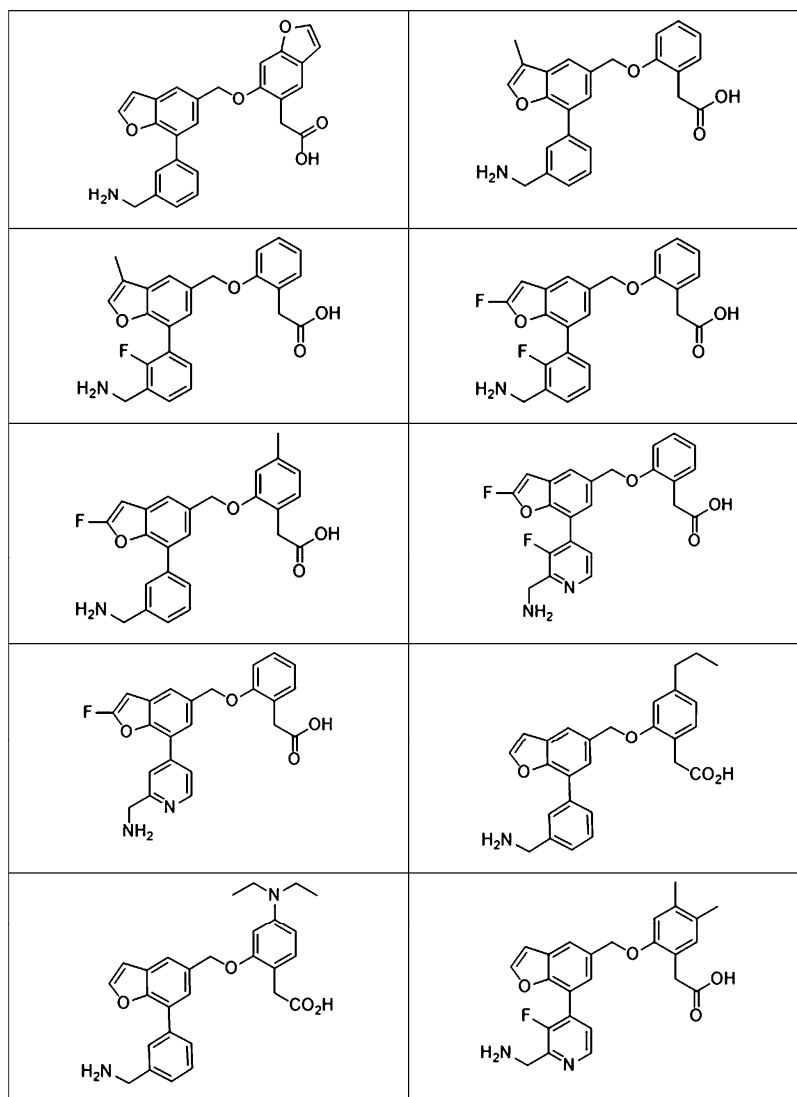


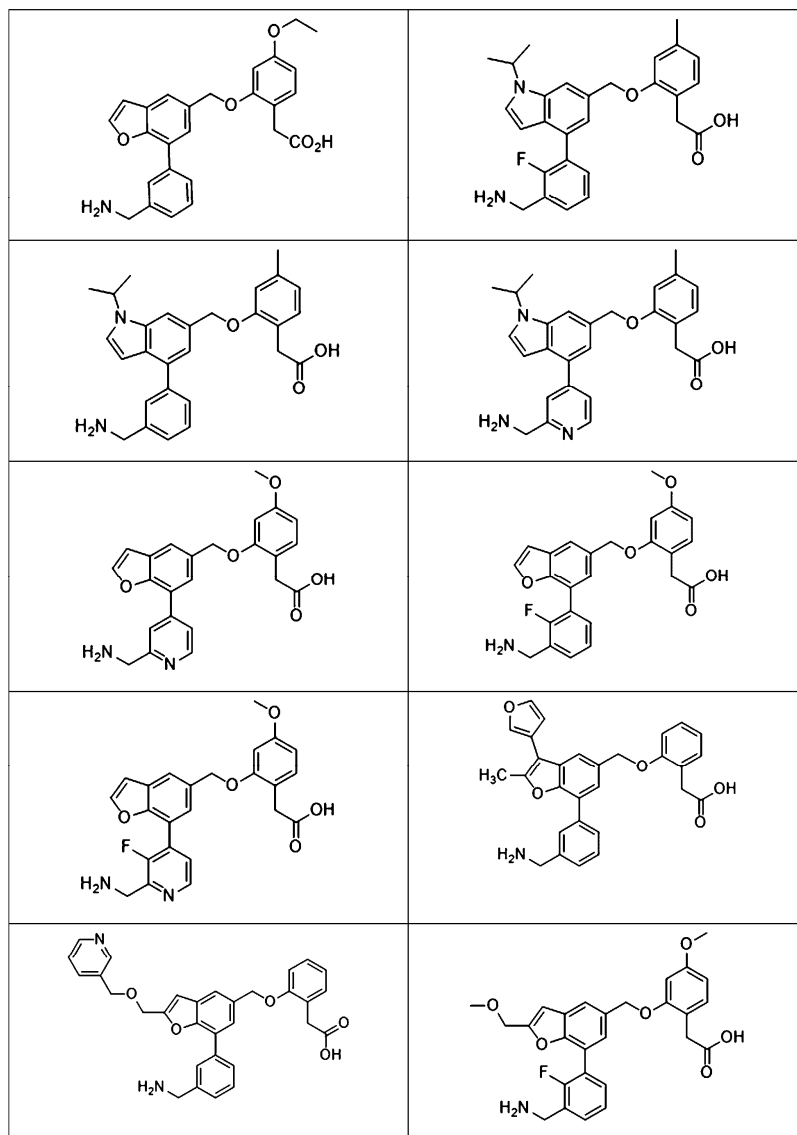


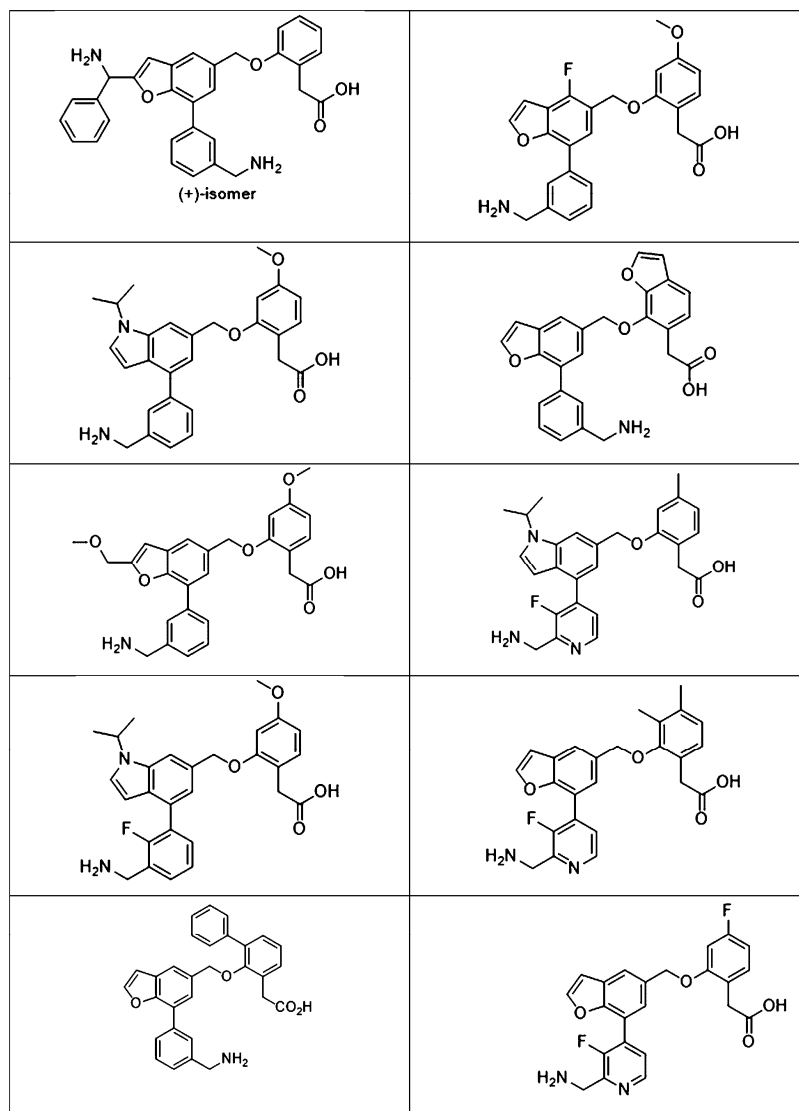


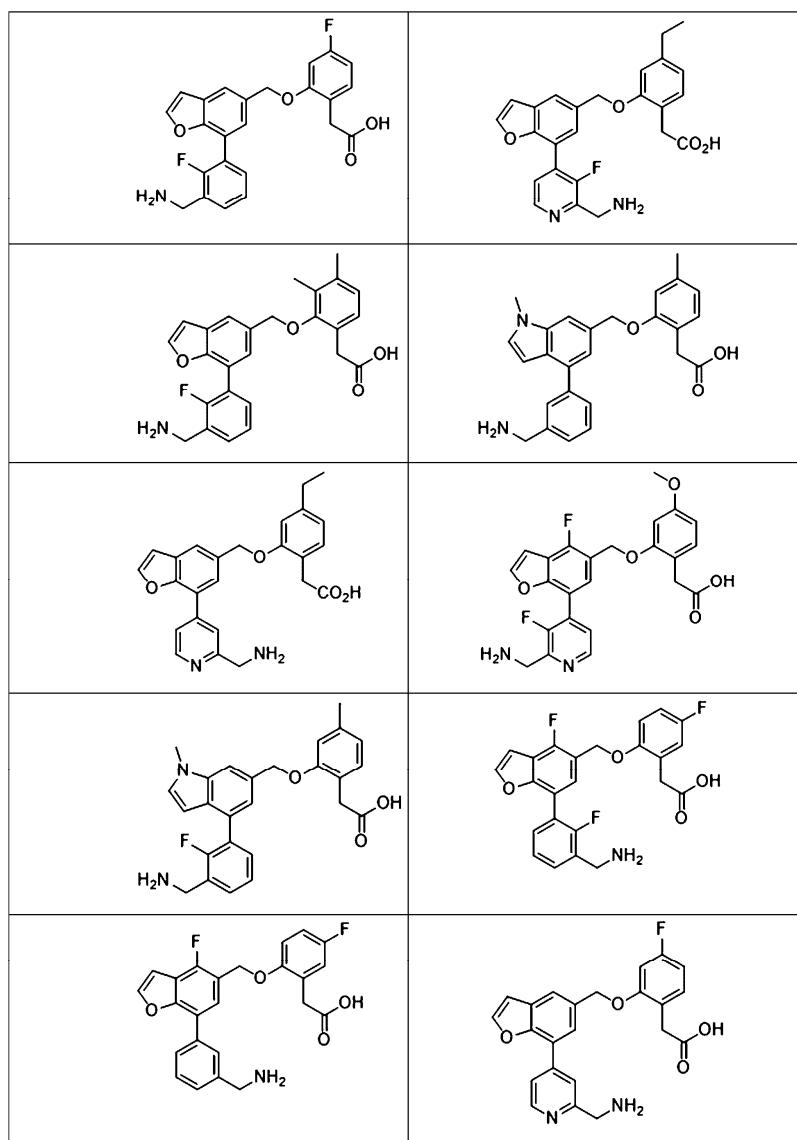


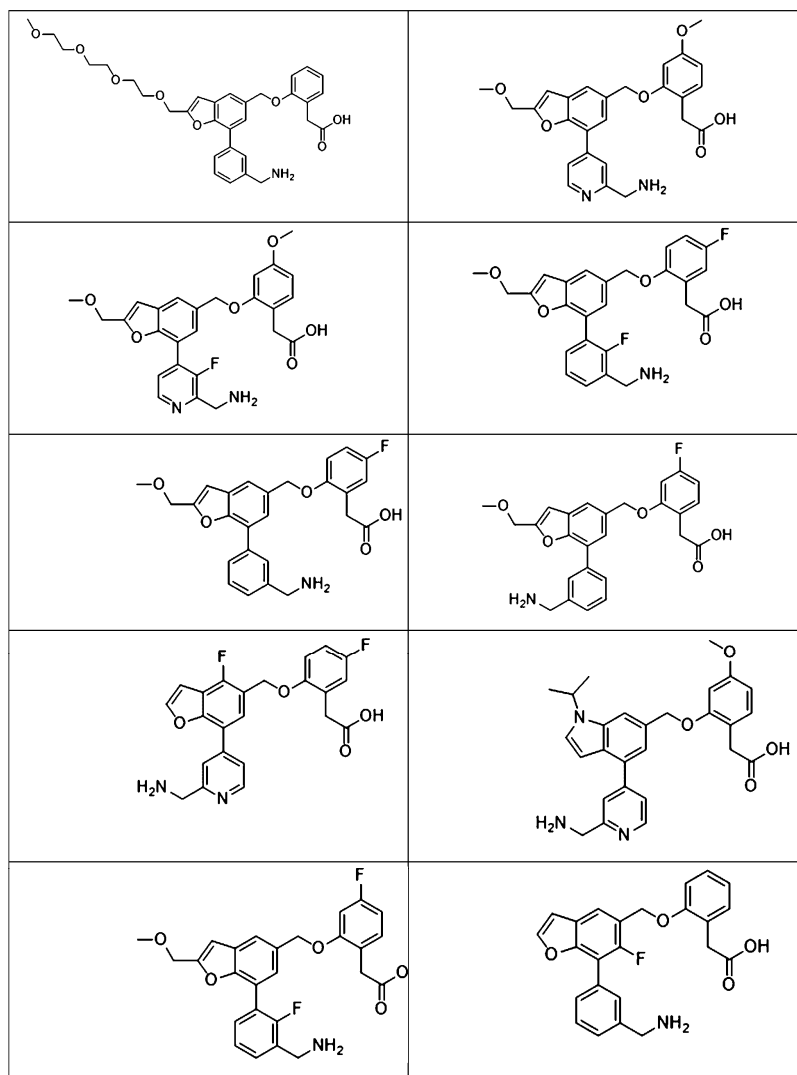


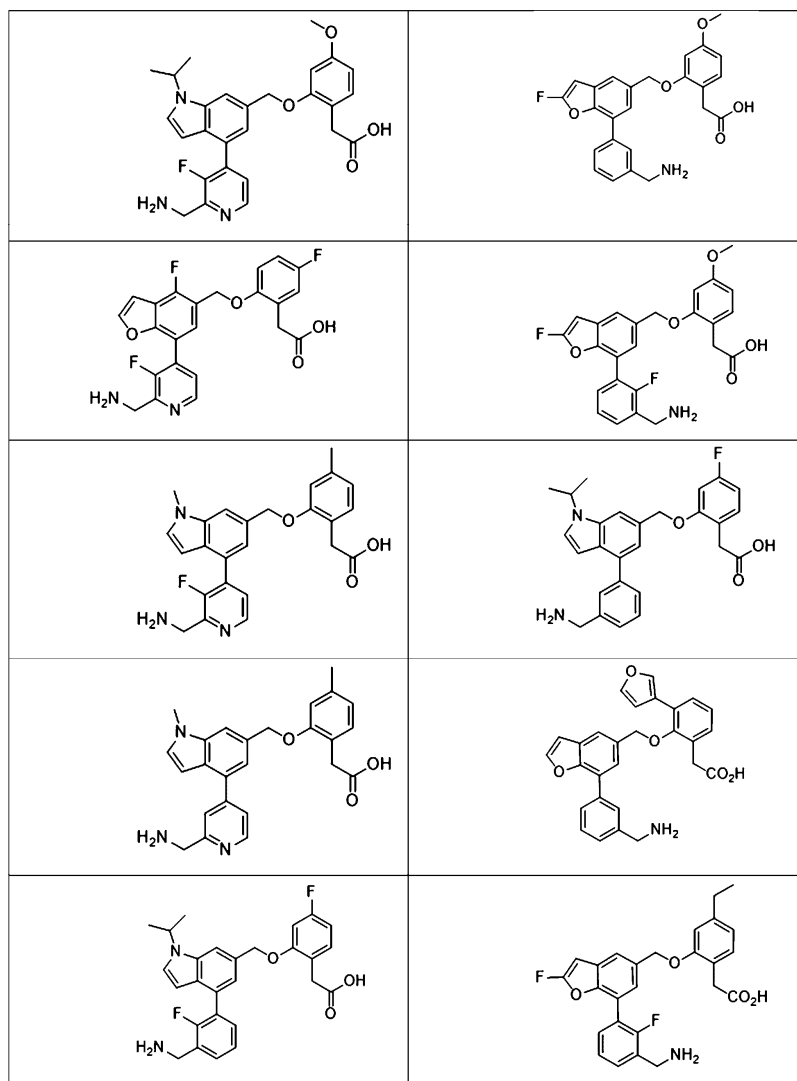


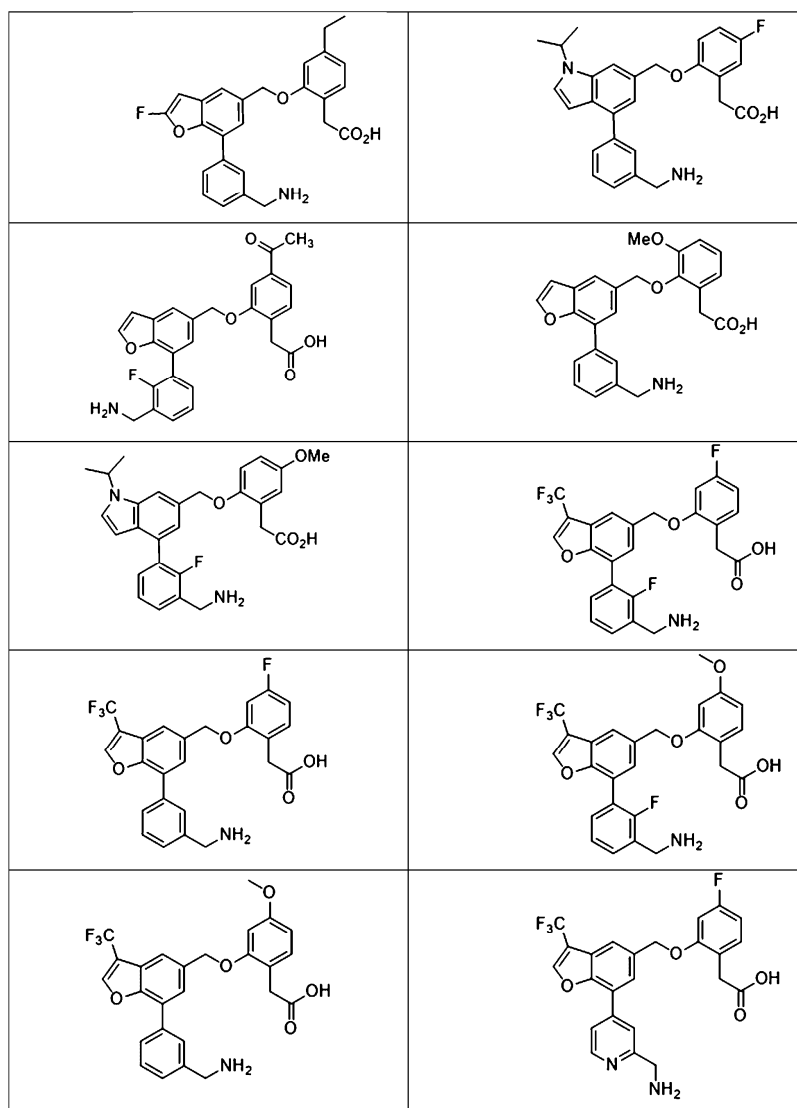


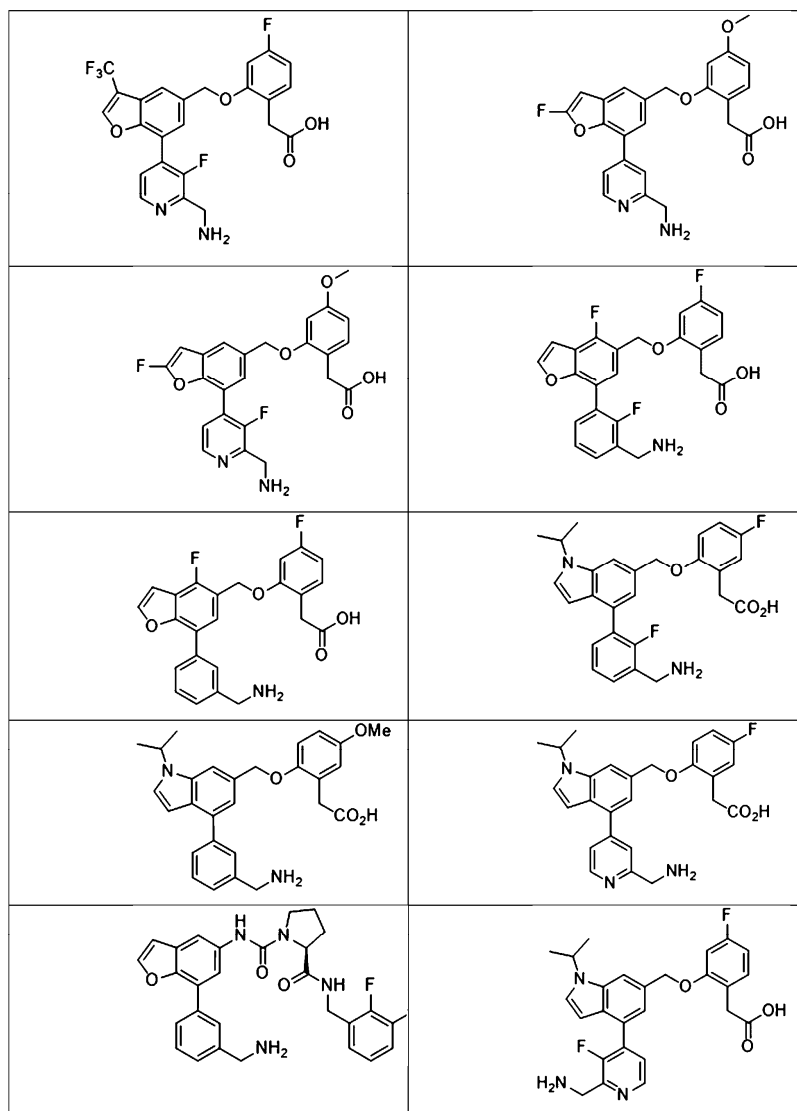


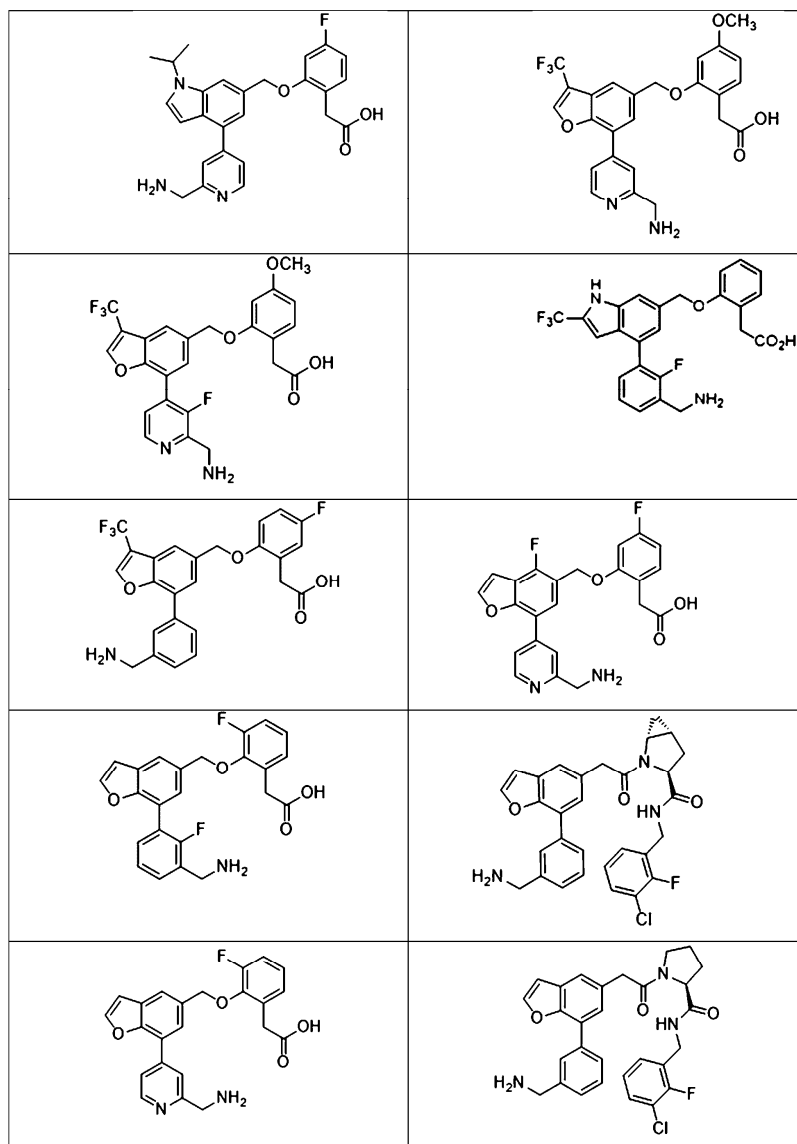


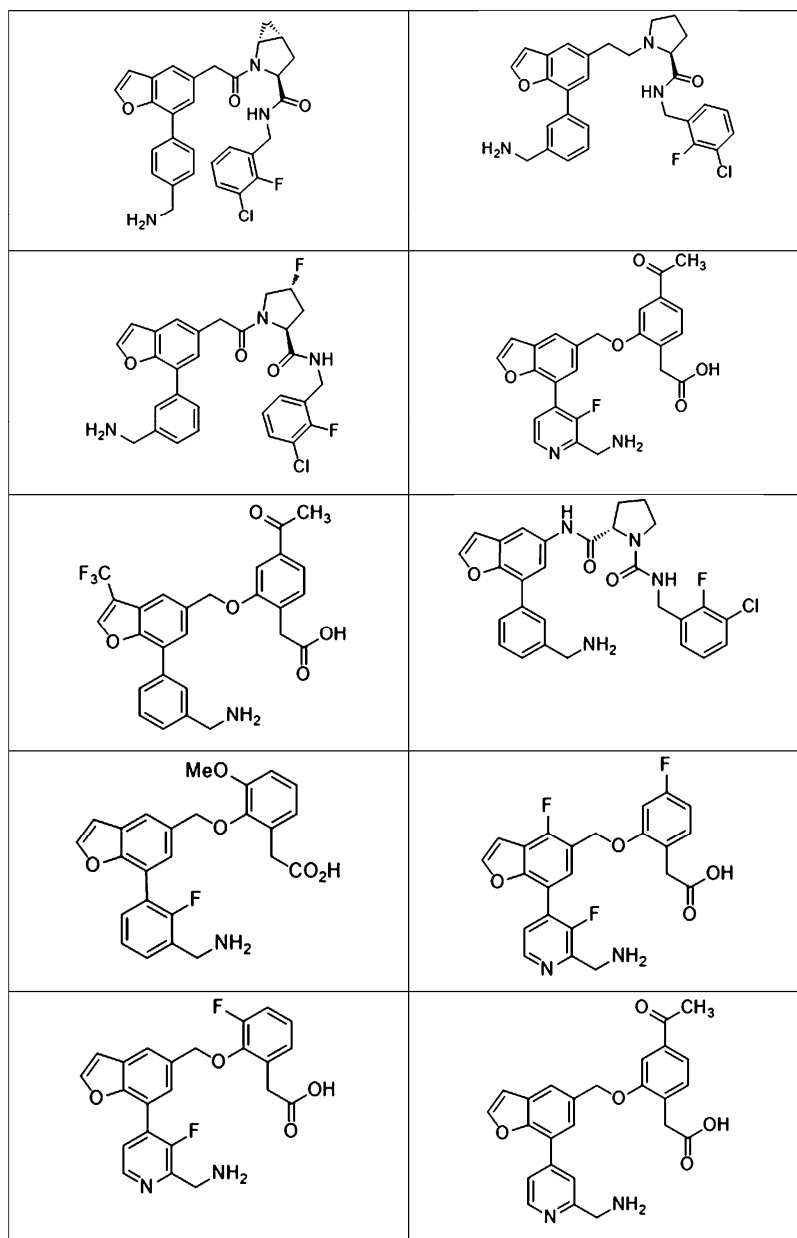


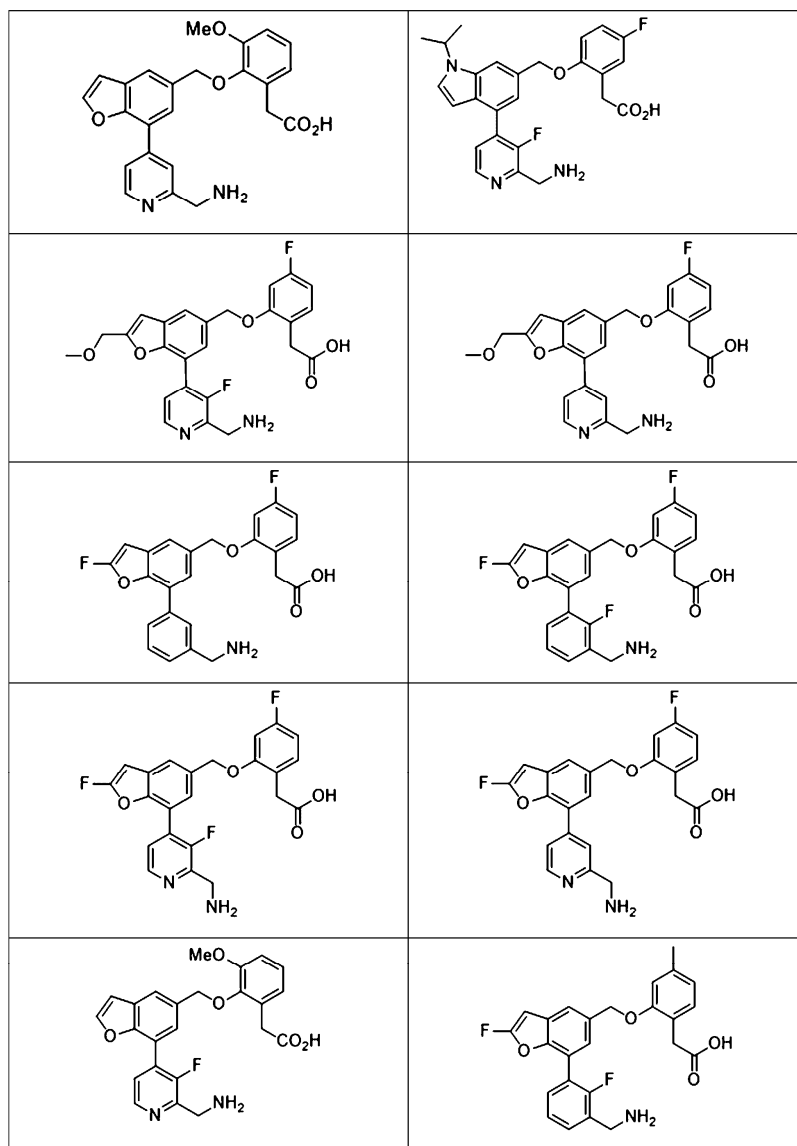


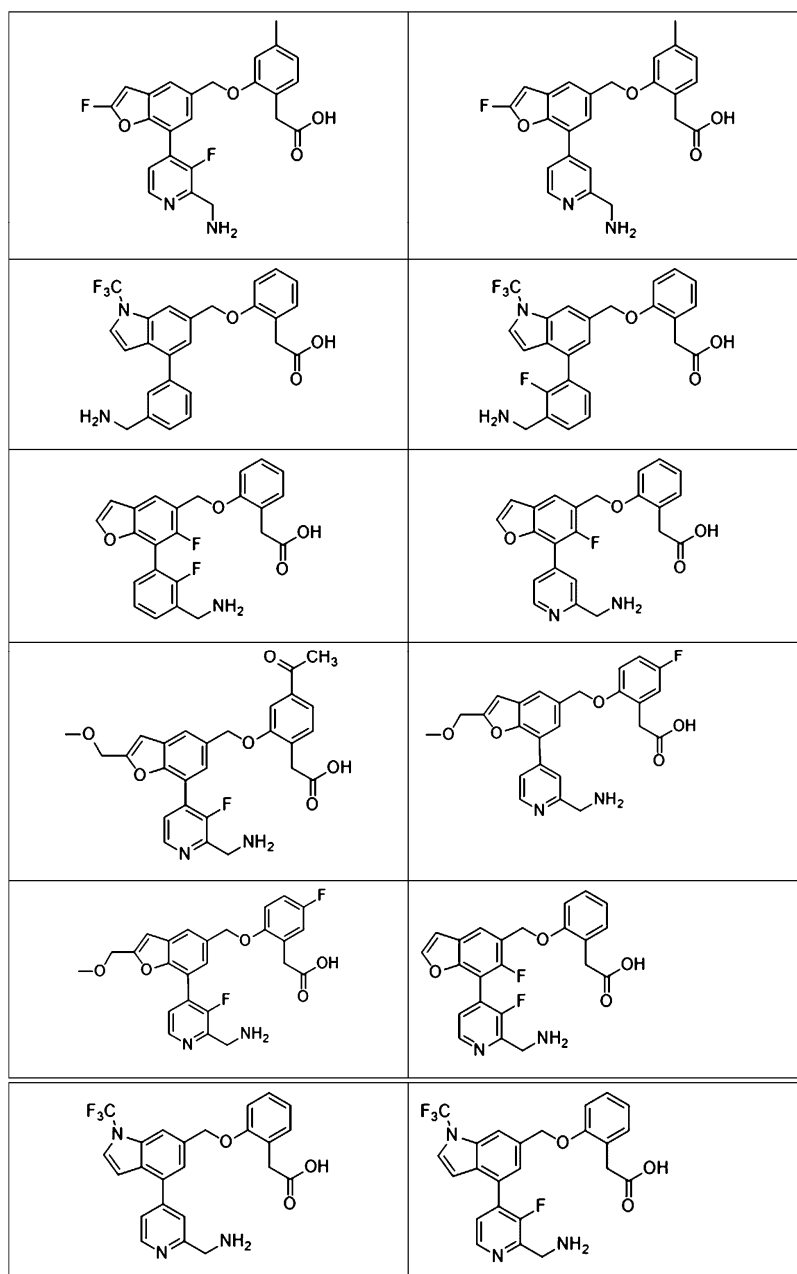












В некоторых вариантах осуществления изобретения r равно 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения -J-K- выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ и $-\text{CH}_2\text{O}-$, предпочтительно $-\text{CH}_2\text{O}-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой CH. В дополнительные варианты осуществления изобретения V представляет собой CH.

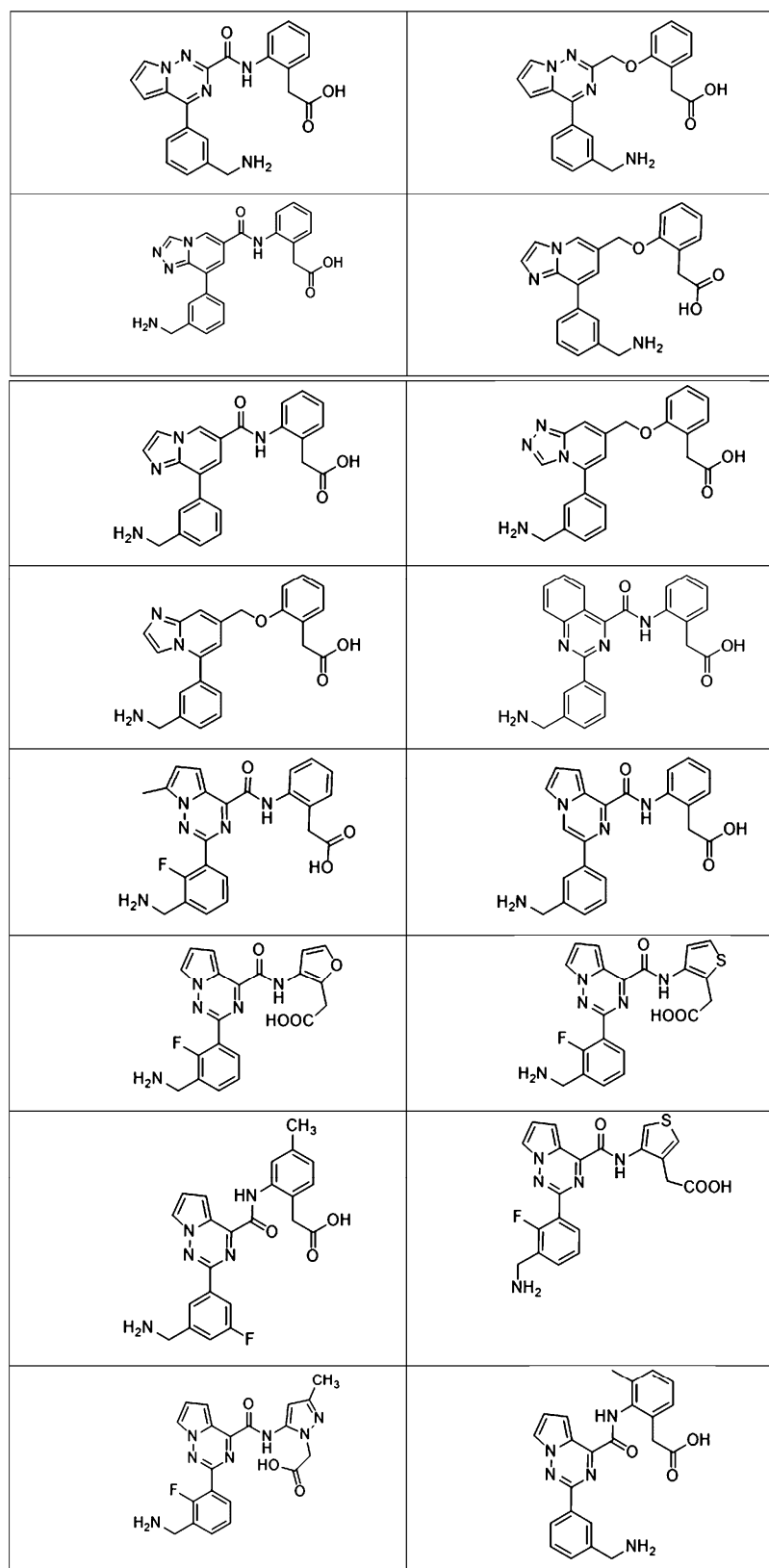
В некоторых таких вариантах осуществления изобретения каждый из W, X, Y и Z представляет собой CH.

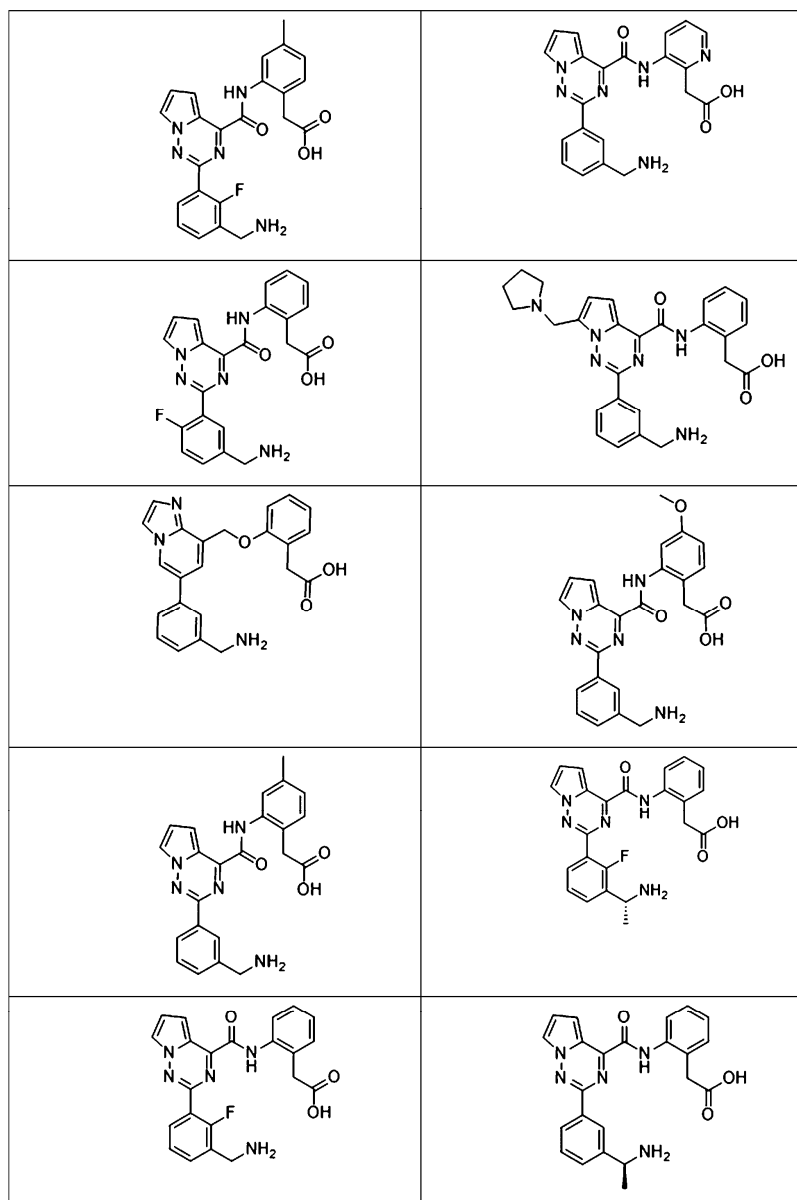
В некоторых таких вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой CR^c . Например, Z может представлять собой CR^c и/или Y может представлять собой CR^c . В некоторых таких вариантах осуществления изобретения R^c представляет собой галоген, например фторид.

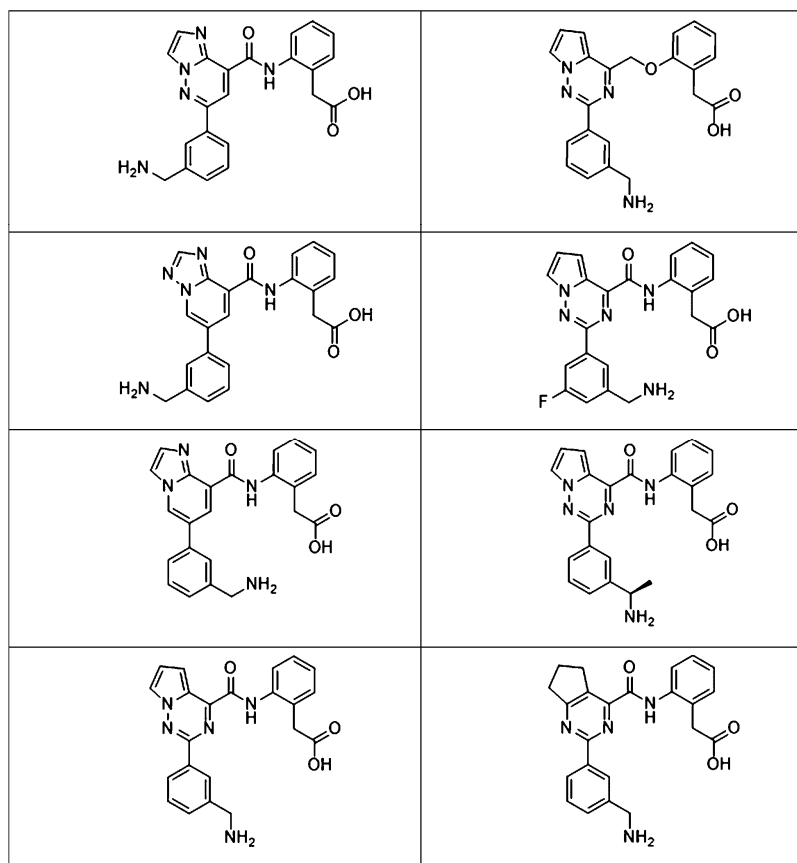
Альтернативно, по меньшей мере W, X, Y и Z представляет собой N. Например, Z может представлять собой N. Альтернативно, Y может представлять собой N.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств:







Фармацевтические композиции.

В изобретении предлагаются фармацевтические композиции, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению, которые могут включать их фармацевтически приемлемые соли и/или пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может быть полезным при лечении заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения.

В настоящем изобретении предлагаются соединения и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые полезны для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

В некоторых аспектах в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента. Способ включает этап введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, тем самым излечивая или предотвращая заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента. За счет снижения активности системы комплемента у субъекта излечивается заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента.

Альтернативно, в некоторых аспектах, в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство, для лечения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Альтернативно, в некоторых аспектах, в изобретении предлагается применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, для производства лекарственного средства для применения в лечении заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Используемая в данном документе фраза "заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента" относится к любому заболеванию или состоянию, при котором желательна снижать активность системы комплемента. Например, может быть желательным снижать активность системы комплемента в условиях ненадлежащей активации или гиперактивации системы комплемента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодových агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой атипичный гемолитический уремический синдром.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой отторжение трансплантата органа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой тяжелую миастению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой оптиконейромиелит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой мембранно-пролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой болезнь холодových агглютининов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой синдром дистресса дыхательных путей взрослого человека, инфаркт миокарда, воспаление легких, гиперактивное отторжение (отторжение при трансплантации), сепсис, сердечно-легочное шунтирование, ожоги, астму, респираторный синдром множественной дисфункции органов, синдром Гийена-Барре, геморрагический шок, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, гломерулонефрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, бесплодие, болезнь Альцгеймера, отторжение органа (трансплантация), тяжелую миастению, рассеянный склероз, хранение тромбоцитов или гемодиализ.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), теплой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA нефропатии, С3 гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся

аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой окулярное нарушение или глазное нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, послетрансплантационное отторжение роговицы, болезнь роговичной дистрофии, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, вызванную загрязнением окружающей среды болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

Рецептуры, пути введения и дозирование.

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут составлять в виде фармацевтических композиций и вводить хозяину-млекопитающему, например пациенту-человеку, в различных формах, адаптированных к выбранному способу введения, например перорально или парентерально, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, местным или подкожным путями. Данным изобретением подразумеваются также дополнительные пути введения.

Таким образом, настоящие соединения могут систематически вводить, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемой несущей средой, такой как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу рациона пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьировать и может, для удобства, составлять от 2% до 60% массы данной единичной дозированной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозирования.

Таблетки, пастилки, таблетки, капсулы и тому подобное могут также содержать следующие разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или могут иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной дозированной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной дозированной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение могут также вводить внутривенно или внутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут готовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанным с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические дозированные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстремального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицероловые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов могут достигать с помо-

щью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Длительное всасывание композиций, вводимых путем инъекции, может быть достигнуто путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы готовят путем включения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными перечисленными выше другими ингредиентами в соответствии с требованиями и с последующей стерилизацией на фильтрах. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы приготовления могут включать вакуумную сушку и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый компонент, присутствующий в заранее стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного нанесения настоящие соединения могут применять в чистом виде, а именно когда они являются жидкими. Однако, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или рецептур в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные средства, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наносить с помощью впитывающих салфеток, применять для пропитки бинтов и других повязок, или, например, распылять на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут быть использованы с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыла и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например см. Jacques et al. (патент США № 4 608 392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4 992 478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4 559 157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4 820 508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозировки соединений по данному изобретению первоначально могут определять путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4 938 949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество необходимого для применения при лечении соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, будет зависеть не только от конкретного соединения, соли или пролекарства, но также и от пути введения, характера подлежащего лечению заболевания и возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, будет зависеть от решения лечащего врача или клинициста.

В целом, однако, подходящая доза будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут, удобным образом, составлять в виде единичной дозированной формы, например содержащей от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единичную дозированную форму. В одном варианте осуществления изобретения в изобретении предлагается композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, составленные в такой единичной дозированной форме. Желаемую дозу могут удобным образом вводить в единичной дозе или в виде отдельных доз, вводимых одновременно через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки. Саму часть дозы могут дополнительно разделять, например на ряд отдельных свободно разнесенных введений.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут также вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например с другими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения. В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут также вводить в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения окулярного

нарушения или глазного нарушения.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с длительным высвобождением, отсроченным высвобождением или медленным высвобождением, как хорошо известно в данной области техники. Повторных введений активного соединения можно избежать при помощи таких систем, увеличивая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и хорошо известны обычному специалисту в данной области техники. Может быть желательно использовать имплантат с продолжительным медленным высвобождением. Продолжительное высвобождение, используемое в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и устроены таким образом, чтобы доставлять терапевтические уровни активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено для внутриглазного введения, например прямой инъекции или введение внутрь или совместно с внутриглазным медицинским устройством. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено в виде офтальмологического раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки, например локальным окулярным введением, включая местное, внутривитреальное, периокулярное, транссклеральное, ретробульбарное, околосоцеральное, супрахориоидальное или субтеноновое введение. Соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по данному изобретению могут составлять для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из множества обычных трансплантатов, стентов, включая стеновые трансплантаты, катетеры, надувные баллоны, корзины или другое устройство, которое может размещаться или постоянно имплантироваться в просвет тела. В качестве конкретного примера желательно иметь устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению в область тела, которая прошла подготовку инвазивной техникой.

В примере осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут помещать внутрь медицинского устройства, такого как стент, и доставлять к месту лечения для лечения части тела.

Стенты использовали в качестве средств доставки терапевтических средств (т.е. лекарств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферийные сосуды. Конструкции стентов включают в себя описанные в патенте США № 4 733 655 (Palmaz), патенте США № 4 800 882 (Gianturco) или патенте США № 4 886 062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся стенты и стенты с расширяющимися баллонами. Стенты могут также использовать для доставки лекарства в месте контакта с сосудистой системой, как раскрыто в патенте США № 5 102 417 (Palmaz), патенте США № 5 419 760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5 429 634 (Narciso, Jr.) и в международных патентных заявках № WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), к примеру.

Термин "осажденный" означает, что соединение наносится, адсорбируется, помещается или иным образом включается в устройство известными в данной области техники способами. Например, соединение может быть погружено в полимерные материалы ("матричный тип") и высвобождено из них или окружено полимерными материалами ("резервуарный тип") и высвобождено через них, которые покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено внутри полимерных материалов или связано с полимерными материалами с использованием одной или более методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других рецептурах соединение может связываться с поверхностью медицинского прибора без необходимости нанесения покрытия, например с помощью отделяемых связей, и со временем высвобождаться или может удаляться активными механическими или химическими процессами. В других рецептурах соединение может находиться в постоянно иммобилизованной форме, которая представляет соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение может включаться в состав с полимерными композициями во время формования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, например стентов. Покрытия, полученные из этих компонентов, как правило, однородные и пригодные для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть как биологически стабильным, так и биорассасывающимся в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто этого варианта осуществления предпочтительнее использовать биорассасывающийся полимер, поскольку в отличие от биологически стабильного полимера, он не будет присутствовать долгое время после имплантации, чтобы вызывать какую-либо неблагоприятную хроническую локальную реакцию. Биорассасывающиеся полимеры, которые могут использовать, включают в себя, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-ко-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-ко-валерат), полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-ко-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (ПДС), сложный поли-

фосфоэфир, сложный полифосфоэфир уретана, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся полимеры, известные в данной области техники. Могут также использовать биологически стабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, и могут также использовать другие полимеры, если их можно растворять и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, например полиолефины, сополимеры полиизобутилена и этилен-альфа-олефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливиниловые кетоны; поливиниловые ароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефины, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрилстирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; пирановый сополимер; полигидроксипропилметакриламид-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; сложные полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; бутират ацетат целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в фигурные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению связано с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формуют в виде стента или стент-трансплантата.

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия центрифугированием, погружения или распыления. С этой целью также могут использовать дополнительные способы, известные в данной области техники. Способы распыления включают как традиционные способы, так и методы микроосаждения с использованием дозатора струйного типа. Кроме того, полимер могут осаждать на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии, чтобы поместить полимер только на определенные части устройства. Такое покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения составляют для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещен медицинский прибор. Предпочтительно, чтобы соединения высвобождались контролируемым образом в течение длительного периода времени (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных методов с применением полимерных носителей или слоев для контроля элюирования. Некоторые из этих методов описаны в патентной заявке США 2004/0243225 A1, полное раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме.

Более того, как описано, например, в патенте США № 6 770 729, который включен в данный документ в полном объеме, реактивы и условия реакции полимерных композиций можно регулировать для того, чтобы можно было контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. Например, можно модулировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. В варианте на эту тему можно контролировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы модулировать способность аналита, присутствующего в среде, в которой находится медицинский прибор (например, аналита, который облегчает разрушение или гидролиз некоторой части полимера), для получения доступа к одному или более компонентам внутри полимерной композиции (и, например, модулировать таким образом высвобождение соединения из полимерного покрытия). Еще одним вариантом осуществления изобретения является устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия может модулироваться множеством полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируется модулированием одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут предназначаться для высвобождения соединения в ответ на уменьшение pH полимерной композиции.

Наборы.

В изобретении также предлагается набор, содержащий соединение по данному изобретению или

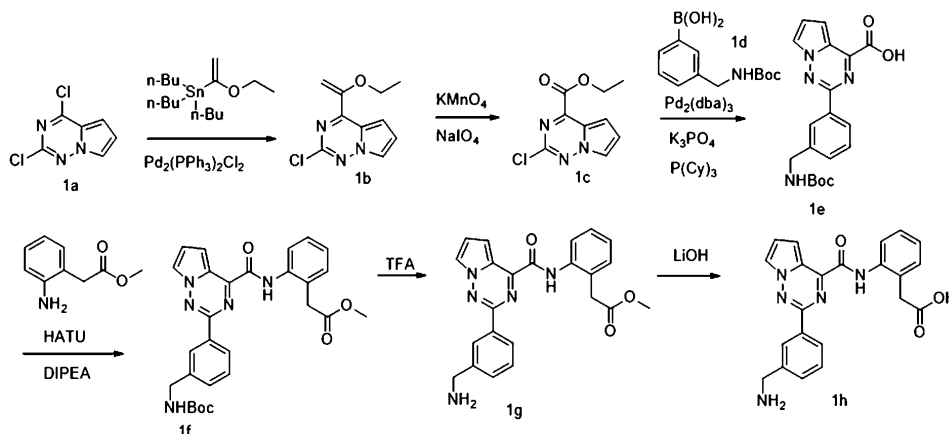
его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, по меньшей мере один другой терапевтический агент, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, и другой терапевтический агент или агенты млекопитающему для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью комплемента. В одном варианте осуществления млекопитающее является человеком.

Специалисту обычной квалификации в соответствующих областях техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации в отношении композиций и способов, описанных в данном документе, легко видны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, в свете информации, известной обычному специалисту, и могут быть сделаны без отступления от объема изобретения или его любого варианта осуществления.

Примеры

После подробного описания настоящего изобретения, оно также будет более четко понято путем рассмотрения следующих примеров, которые включены в настоящий документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения данного изобретения.

Схема-1



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (1h).

Стадия-1. Получение 2-хлор-4-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1b).

К раствору 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1a) (3 г, 15,96 ммоль, CAS № 918538-05-3) в DMF (50 мл) в атмосфере Ar добавляли 1-этоксивинил-три-*n*-бутилолова (7,07 мл, 20,74 ммоль, CAS № 97674-02-7) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,56 г, 0,8 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп. и разбавляли EtOAc (150 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл), соевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением 2-хлор-4-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1b) (2,2 г, 62% выход) в виде оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=4,7, 2,6 Гц, 1H), 5,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,03 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c).

Периодат натрия (1,17 г, 5,47 ммоль) суспендировали в воде (9 мл) и обрабатывали ультразвуком до получения прозрачного раствора (pH ~4). Данный раствор добавляли к раствору 2-хлор-4-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1b) (612 мг, 2,74 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл). Добавляли KMnO₄ (43 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. pH реакционной смеси доводили до 7-8, используя насыщенный водный раствор K₂CO₃. Осадок отфильтровывали, тщательно промывали DCM (4×20 мл). Объединенные фильтраты промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c) (212 мг, 34% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (дд, J=2,5, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=4,8, 2,5 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e).

К раствору этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c) (150 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 3-(((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (192 мг,

0,77 ммоль; CAS № 199609-62-6), трифосфат калия (282 мг, 1,33 ммоль) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (56 мг, 0,2 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (61 мг, 0,07 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ag, после чего нагревали при 125°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 30%] с получением 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (150 мг, 61% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21-8,08 (м, 3H), 7,53 (дд, J=11,2, 5,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-4. Получение метил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1f).

К раствору 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (95 мг, 0,26 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли метил 2-(2-аминофенил)ацетата (51 мг, 0,31 ммоль, CAS № 35613-44-6), DIPEA (0,14 мл, 0,77 ммоль) и NATU (118 мг, 0,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли EtOAc (60 мл), промывали водой (3 раза), солевым раствором, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] с получением метил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1f) (98 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,41-8,31 (м, 2H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 3H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,31-7,23 (м, 2H), 4,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-5. Получение метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1g).

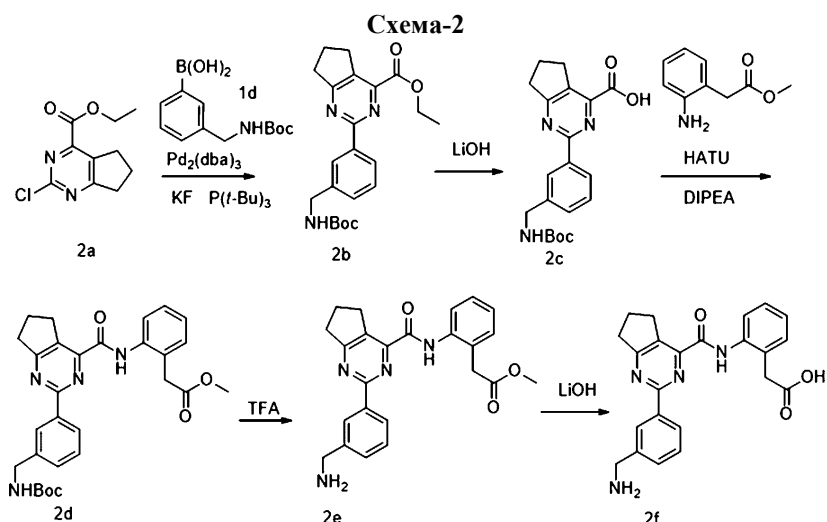
К раствору метил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1f) (92 мг, 0,18 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0,28 мл, 3,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с получением соединения (1g) (73 мг, 98% выход) в виде желтого твердого вещества, 23 мг конвертировали в соль HCl, и лиофилизировали с получением метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1g) (25 мг), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,69-8,62 (м, 1H), 8,58 (д, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 8,50-8,39 (м, 3H, D₂O заменяемо), 8,39-8,33 (м, 1H), 7,77-7,56 (м, 4H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 2H), 4,23-4,11 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,55 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1); (ЭСИ-): 414,4 (M-1), 450,3 (M+Cl); ВЭЖХ, чистота 92,70%.

Стадия-6. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (1h).

К раствору метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (1g) (62 мг, 0,15 ммоль) в THF (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (63 мг, 1,49 ммоль) в воде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. THF удаляли под вакуумом, полученный остаток подкисляли до pH 4 добавлением HCl (2N), полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3×2 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (1h) (36 мг, 61% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,36 (с, 1H), 9,19 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,33-8,21 (м, 1H), 8,00-7,84 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 3H), 7,19-7,05 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,4 (M+1); (ЭСИ-): 400,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ 90,46%.



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (2f).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксилата (2b).

Соединение 2b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлор-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксилата (2a) (200 мг, 0,88 ммоль; CAS № 1660116-32-4; получен в соответствии с процедурой, описанной Blaquiere, Nicole et al, в междунар. заявке РСТ, 2015025026, 26 февраля 2015 г.) в DMF (20 мл) используя 3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (251 мг, 0,97 ммоль), фторид калия (169 мг, 2,91 ммоль), три-трет-бутилфосфин (1,59 мл, 1,59 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (162 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 14 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 4:1)] этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксилата (2b) (128 мг, 37% выход) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32-8,22 (м, 2H), 7,57-7,33 (м, 3H), 4,40 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,22 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,07 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,12 (п, J=7,7 Гц, 2H), 1,46-1,30 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 420,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (2c).

Соединение 2c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксилата (2b) (125 мг, 0,31 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (81 мг, 1,89 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (2c), которую использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ-) 368,4 (M-1).

Стадия-3. Получение метил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2d).

Соединение 2d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (2c), используя метил 2-(2-аминофенил)ацетат (104 мг, 0,63 ммоль), DIPEA (0,22 мл, 1,26 ммоль) и HATU (239 мг, 0,63 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] метил

2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2d) (127 мг) в виде желтого твердого вещества, который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 517,4 (M+1), 539,4 (M+Na); (ЭСИ-): 515,4 (M-1).

Стадия-4. Получение метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2e).

Соединение 2e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2d) (127 мг, 0,25 ммоль), используя TFA (0,57 мл, 7,38 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DCM/DMA-80 (от 1:0 до 4:1)] метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2e) (68 мг, 66% выход затри стадии) в виде белого твердого вещества;

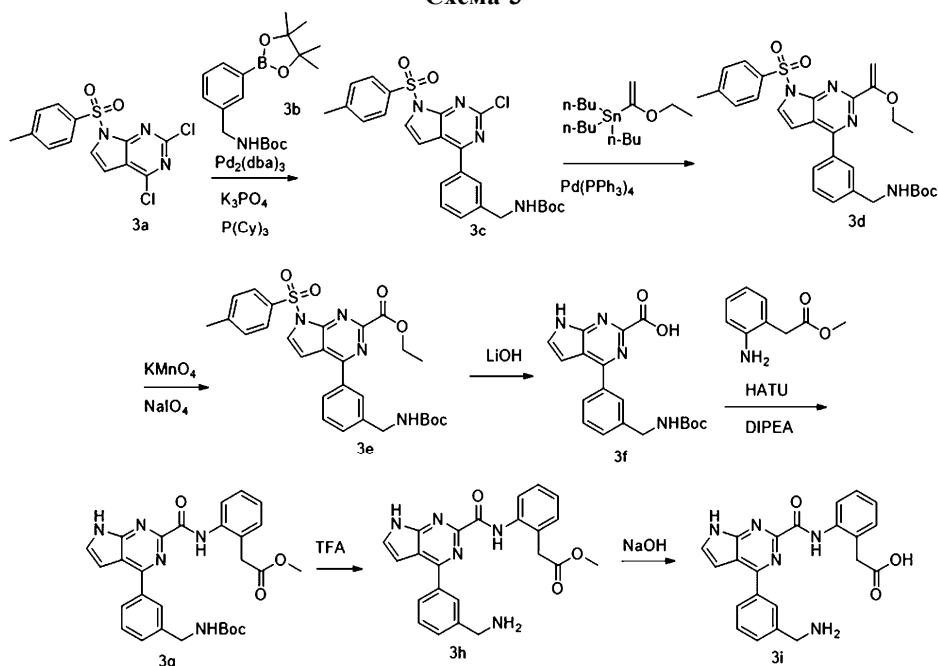
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67 (с, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 7,91-7,67 (м, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,09 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,21-2,07 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); (ЭСИ-) 415,3 (M-1).

Стадия-5. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (2f).

Соединение 2f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (2e) (34 мг, 0,082 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,49 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (2f) (24 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,35 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,27 (с, 3H), 8,46-8,23 (м, 1H), 7,87-7,77 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,08 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,22-2,05 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1); (ЭСИ-) 401,4 (M-1).

Схема-3



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (3i).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3с).

Соединение 3с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (3а) (5 г, 14,61 ммоль; CAS № 934524-10-4; получен в соответствии с процедурой, описанной Su, Qibin et al.; в Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) в диоксане (100 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (3,25 г, 9,74 ммоль; CAS №: 832114-05-3), трикалийфосфат (4,55 г, 21,43 ммоль) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (0,82 г, 2,92 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,89 г, 0,97 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 120°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3с) (2,9 г, 58,0% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 8,10-8,07 (м, 1H), 8,06-8,04 (м, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,58-7,44 (м, 5H), 7,24 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 535,3, 537,3 (M+Na); (ЭСИ-): 511,3, 513,3 (M-1).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3d).

Соединение 3d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-хлор-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3с) (2,5 г, 4,87 ммоль) в DMF (100 мл), используя 1-этоксивинил-три-*n*-бутилолово (2,16 мл, 6,34 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,28 г, 0,24 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

ил)бензилкарбамата (3d) (1,7 г, 64% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,07 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,18 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,02 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,52 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 571,4 (M+Na); (ЭСИ-): 547,4 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (3e).

Соединение 3e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3d) (1,5 г, 2,73 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя раствор периодата натрия (1,17 г, 5,47 ммоль) в воде (10 мл) и КМnO₄ (2×86 мг, 2×0,55 ммоль, вторая порция через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (3e) (500 мг, 33% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 551,3 (M+1), 573,3 (M+Na); (ЭСИ-): 549,4 (M-1).

Стадия-4. Получение 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (3f).

Соединение 3f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (3e) (500 мг, 0,91 ммоль) в THF (10 мл), используя моногидрат гидроксида лития (76 мг, 1,82 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (3f) (145 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,18 (с, 1H, D₂O заменяемо), 12,69 (д, J=21,6 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 8,18-8,05 (м, 2H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 4,27 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 367,3 (M-1).

Стадия-5. Получение метил 2-(2-(4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3g).

Соединение 3g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (3f) (120 мг, 0,33 ммоль) в DMF (5 мл), используя метил 2-(2-аминофенил)ацетата (161 мг, 0,98 ммоль), DIPEA (0,11 мл, 0,65 ммоль) и HATU (186 мг, 0,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] метил 2-(2-(4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3g) (42 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+) 538,3 (M+1).

Стадия-6. Получение метил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3h).

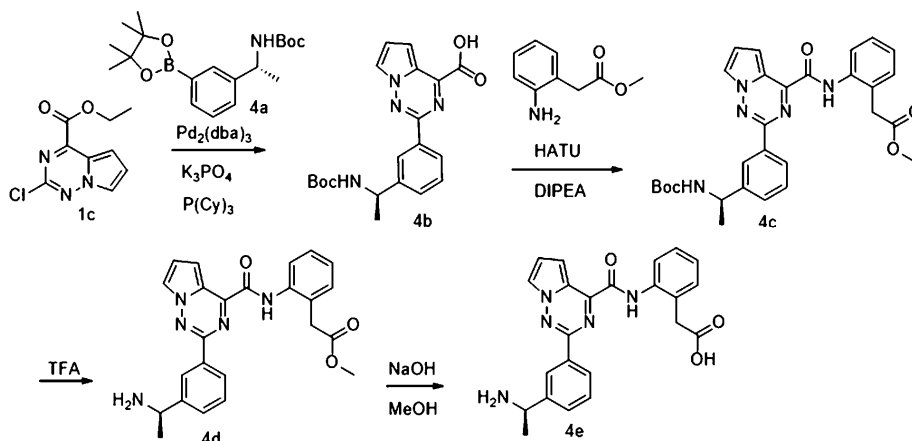
Соединение 3h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-(4-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3g) (40 мг, 0,078 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,06 мл, 0,78 ммоль). Это приводило к получению метил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3h) (13 мг, 40% выход), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (3i).

К раствору метил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (3h) (13 мг из предыдущей стадии) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (12 мг, 0,31 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. MeOH удаляли под вакуумом, остаток подкисляли до pH 3 и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (3i) (2 мг, 6% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,83 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,49-8,23 (м, 5H, частично D₂O заменяемо), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,69 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,43-7,32 (м, 2H), 7,27-7,12 (м, 2H), 4,28-4,14 (м, 2H), 3,77 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); (ЭСИ-): 436,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 98,03%.

Схема-4



Получение (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (4е).

Стадия-1. Получение (R)-2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (4b).

Соединение 4b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1с) (300 мг, 1,33 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (R)-трет-бутил 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этилкарбамат (4а) (600 мг, 1,73 ммоль; CAS № 887254-66-2, полученный в соответствии с процедурой, описанной в междунар. заявке РСТ, 2015009977, 22 января 2015 р.), раствор трикалийфосфата (564 мг, 2,66 ммоль) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (112 мг, 0,4 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (122 мг, 0,13 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 125°C в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM из 0-30%] (R)-2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (4b) (150 мг, 30% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 381,3 (М-1).

Стадия-2. Получение (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4с).

Соединение 4с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (R)-2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (4b) (150 мг, 0,39 ммоль) в DMF (8 мл), используя метил 2-(2-аминофенил)ацетат (78 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) и HATU (179 мг, 0,47 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4с) (60 мг, 29% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 552,4 (М+1).

Стадия-3. Получение (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4d).

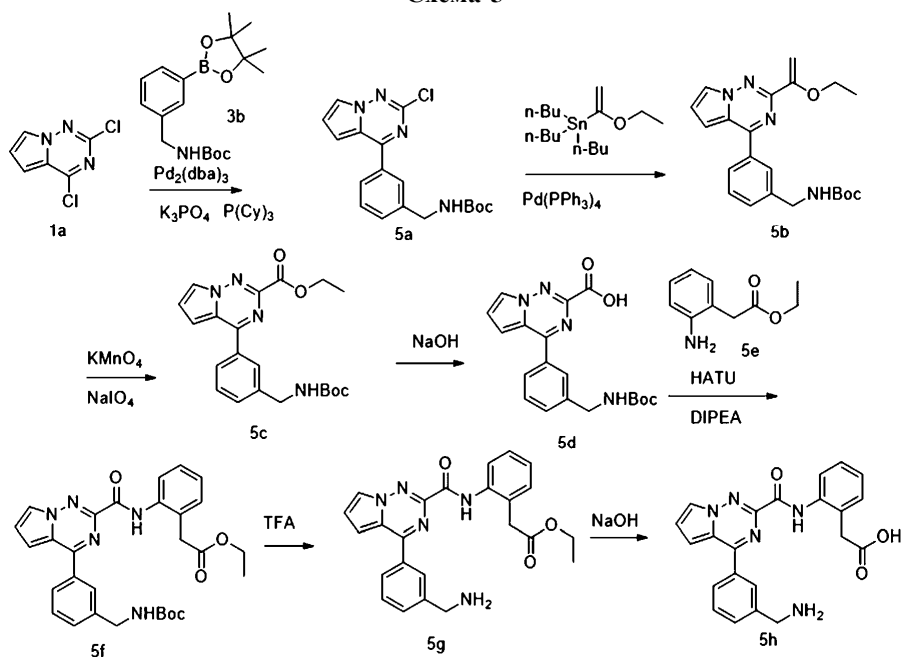
Соединение 4d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4с) (60 мг, 0,11 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,087 мл, 1,13 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4d) (12 мг, 25% выход), МС (ЭСИ+): 452,3 (М+Na); (ЭСИ-): 428,3 (М-1).

Стадия-4. Получение (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (4е).

К раствору (R)-метил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (4d) (12 мг, 0,028 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (18 мг, 0,45 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ и концентрировали под вакуумом для удаления MeOH. Остаток подкисляли до pH~3 и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (4е) (7 мг, 15% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,74 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,89 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,70-8,46 (м, 5H, частично D₂O заменяемо), 8,42-8,35 (м, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,78-7,69 (м, 1H, D₂O заменяемо), 7,69-7,58 (м, 2H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 2H), 4,65-4,47 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 1,60 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 438,3 (М+Na); (ЭСИ-): 414,4 (М-1); чистота после ВЭЖХ 98,78%.

Схема-5



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (5h).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5a).

Соединение 5a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1a) (1 г, 5,32 ммоль) в диоксане (50 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,48 г, 4,43 ммоль), трикалийфосфат (1,88 г, 8,86 ммоль) в воде (5 мл), трициклогексилфосфин (373 мг, 1,33 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,406 г, 0,44 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 75°C в течение 60 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM из 0-30%] трет-бутил 3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5a) (1 г, 63% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34-8,27 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 4,27 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5b).

Соединение 5b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5a) (3,2 г, 8,92 ммоль) в DMF (60 мл), используя 1-этоксивинил-три-*n*-бутилолова (3,65 мл, 10,70 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,515 г, 0,45 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5b) (3,1 г, 88% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28-8,21 (м, 1H), 8,11-8,00 (м, 2H), 7,64-7,47 (м, 3H), 7,22 (дд, $J=4,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 5,74 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,79 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,99 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,46-1,31 (м, 12H).

Стадия-3. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксилата (5c).

Соединение 5c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (5b) (500 мг, 1,27 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя раствор периодата натрия (542 мг, 2,54 ммоль) в воде (20 мл) и KMnO_4 (120 мг, 0,76 ммоль, первая порция и вторая порция 40 мг, 0,25 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксилата (5c) (255 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45-8,39 (м, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,64-7,49 (м, 3H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,27 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,47-1,31 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 397,3 (M+1); (ЭСИ-): 395,4 (M-1).

Стадия-4. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (5d).

Соединение 5d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксилата (5c) (1,6 г, 4,04 ммоль) в MeOH/THF (20 мл, 1:1), используя гидроксид натрия (258 мг, 6,46 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 10%] 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (5d) (960 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,71 (с, 1H), 8,43-8,33 (м, 1H), 8,11-8,02 (м, 2H), 7,64-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 369,3 (M+1); (ЭСИ-): 367,3 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5f).

Соединение 5f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (5d) (200 мг, 0,54 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (117 мг, 0,65 ммоль), DIPEA (0,142 мл, 0,81 ммоль) и NATU (248 мг, 0,65 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенной хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5f) (212 мг, 74% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,7, 1,3 Гц, 1H), 8,29-8,18 (м, 2H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 4,30 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 530,4 (M+1); (ЭСИ-): 528,5 (M-1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5g).

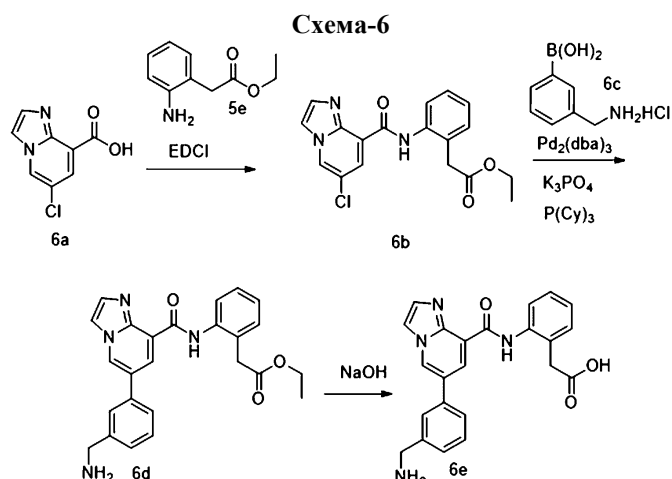
Соединение 5g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5f) (210 мг, 0,4 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,31 мл, 3,97 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5g) (152 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,64 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,62 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,51-8,44 (м, 2H), 8,42-8,35 (м, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,80-7,64 (м, 3H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,28-7,20 (м, 1H), 4,23-4,17 (м, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1), 452,3 (M+Na); чистота после ВЭЖХ, 99,46%.

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (5h).

Соединение 5h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (5g) (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (33 мг, 0,82 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (5h) (39 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,75 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,78 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,59-8,32 (м, 6H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,72 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,75 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); (ЭСИ-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,40%.



Получение 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (6e).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6b).

К раствору 6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (6a) (650 мг, 3,31 ммоль; CAS № 155735-02-7) в MeOH (10 мл) добавляли этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (593 мг, 3,31 ммоль; CAS № 87-25-2) и N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин гидрохлорид (EDCI, 697 мг, 3,64 ммоль), полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и разбавляли EtOAc (60 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (3×), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%], с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6b) (770 мг, 65% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 9,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,22-8,08 (м, 2H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,17 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 358,2 (M+1), 380,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6d).

Соединение 6d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6b) (250 мг, 0,70 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (196 мг, 1,05 ммоль; CAS № 146285-80-5), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (1,61 мл, 2,10 ммоль), трициклогексилфосфин (58,8 мг, 0,210 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (64,0 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%], с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6d) (195 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

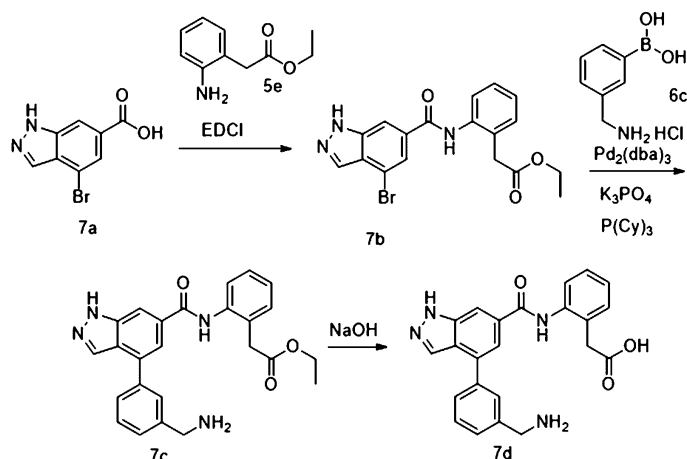
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ с D₂O) δ 9,29 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,33-8,26 (м, 1H), 7,99-7,89 (м, 2H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,33-7,22 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,93-3,92 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 0,99-0,89 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ЭСИ-): 463,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 99,56%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (6e).

Соединение 6e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (6d) (108 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (50,4 мг, 1,26 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (6e) (90 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ с D₂O) δ 9,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,77 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); (ЭСИ-): 399,4 (M-1), 435,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 100%.

Схема-7



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (7d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7b).

К раствору 4-бром-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (7a) (500 мг, 2,07 ммоль; CAS № 885523-43-3) в MeOH (10 мл) добавляли этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (372 мг, 2,07 ммоль) и N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин гидрохлорид (EDCI, 437 мг, 2,28 ммоль), перемешивали при КТ в течение ночи и концентрировали под вакуумом для удаления MeOH. Полученный остаток растворяли в воде (5 мл) и ТВМЕ (3 мл), перемешивали при КТ в течение 30 мин при КТ и твердое вещество собирали фильтрацией с получением этил 2-(2-(4-бром-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7b) (650 мг, 78% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,87 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,44-7,20 (м, 4H), 3,96 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7c).

Соединение 7c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7b) (300 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (210 мг, 1,12 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (1,72 мл, 2,24 ммоль), трициклогексилфосфин (63 мг, 0,22 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (68 мг, 0,075 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7c) (210 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; 110 мг продукта отбирали и далее очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7c) (57 мг), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

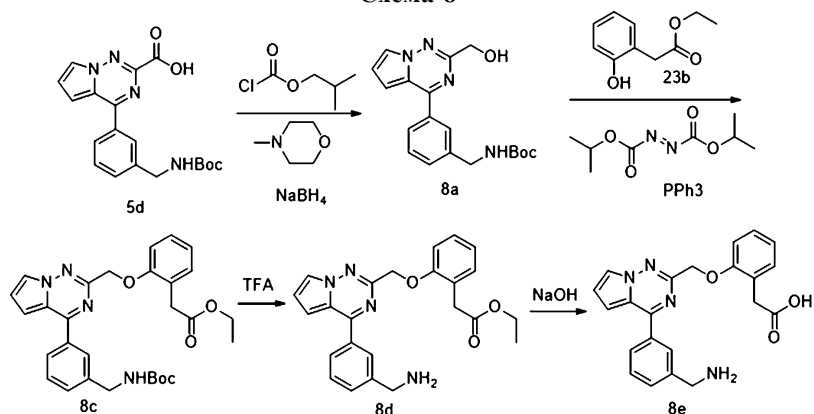
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 с D_2O) δ 10,28 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,56 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,47 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 1H), 4,15 (т, $J=5,9$ Гц, 3H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ЭСИ-): 463,4 (M+Cl); ВЭЖХ, чистота 99,41%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (7d).

Соединение 7d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7c) (95 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (44 мг, 1,11 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (7d) (40 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,75 (уш. с, 1H, D_2O заменяемо), 10,28 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,59-8,43 (м, 4H, частично D_2O заменяемо), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,72 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ЭСИ-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); ВЭЖХ, чистота, 100%.

Схема-8



Получение

2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (8e).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(2-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (8a).

К перемешиваемому раствору 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (5d) (390 мг, 1,06 ммоль) и N-метилморфолина (0,13 мл, 1,17 ммоль) в THF (5 мл) добавляли изобутилхлорформиат (0,15 мл, 1,17 ммоль) при -5°C. Через 10 мин смесь фильтровали на Celite, и осадок промывали THF (3×5 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и осторожно добавляли по каплям раствор NaBH₄ (60 мг, 1,59 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 3-(2-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (8a) (300 мг, 80% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19-8,11 (м, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,63-7,45 (м, 3H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 5,51 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,60 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 355,3 (M+1); (ЭСИ-): 353,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8с).

К раствору трет-бутил 3-(2-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензилкарбамата (8a) (250 мг, 0,71 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли DIAD (0,18 мл, 0,92 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (165 мг, 0,917 ммоль; CAS № 41873-65-8) и трифенилфосфин (241 мг, 0,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водн. NH₄Cl, водой, соевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8с) (300 мг, 82% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23-8,17 (м, 1H), 8,08-7,94 (м, 2H), 7,63-7,48 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 4H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 517,4 (M+1); (ЭСИ-): 515,4 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8d).

Соединение 8d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8с) (300 мг, 0,58 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,45 мл, 5,81 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8d) (200 мг, 83% выход) в виде желтого твердого вещества;

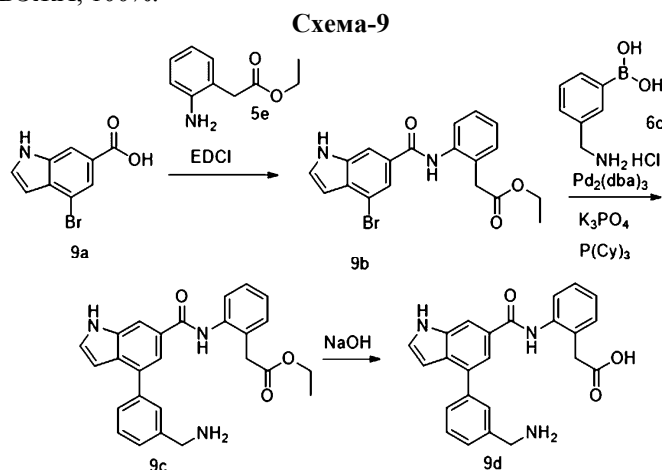
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,75 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 10,28 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,59-8,43 (м, 4H, частично D₂O заменяемо), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 3,72 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); чистота после ВЭЖХ, 99,88%.

Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (8e).

Соединение 8e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (8d) (100 мг, 0,24

ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя гидроксид натрия (48 мг, 1,2 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (8e) (71 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,30-8,20 (м, 2H), 8,19-8,11 (м, 1H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,28-7,11 (м, 4H), 6,92 (т, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,22-4,14 (м, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,4 (M+1); (ЭСИ-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 100%.



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (9d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b).

Соединение 9b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-7 из 4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (9a) (500 мг, 2,08 ммоль; CAS № 374633-27-9) в MeOH (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (411 мг, 2,29 ммоль) и EDCI (479 мг, 2,5 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b) (320 мг, 38% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,83 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,28-7,19 (м, 1H), 6,54-6,44 (м, 1H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9c).

Соединение 9c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b) (300 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (210 мг, 1,12 ммоль), трикалийфосфат (1,3 M раствор) (1,72 мл, 2,24 ммоль), трициклогексилфосфин (63 мг, 0,22 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (69 мг, 0,075 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9c) (133 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,38 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,65 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,76 (т, J=2,4 Гц, 1H), 4,23-4,08 (м, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 428,3 (M+1); 450,3 (M+Na); (ЭСИ-): 426,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ 97,82%.

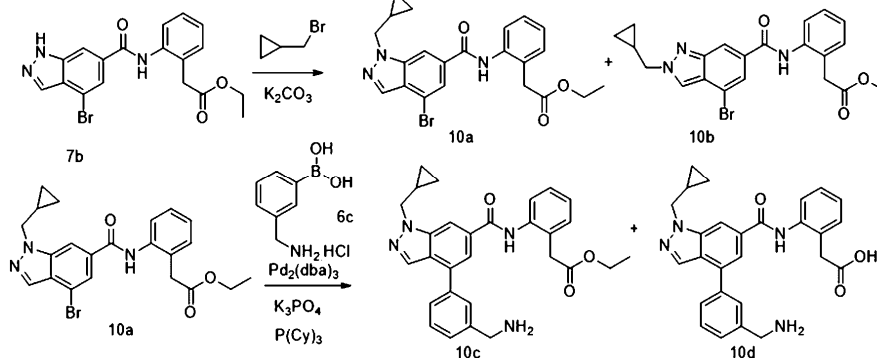
Стадия-3. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (9d).

Соединение 9d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9c) (70 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (66 мг, 1,61 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (9d) (23 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,28 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 11,76 (т, 1H), 10,08 (с, 1H, D $_2$ O заме-

няемо), 8,48 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,10 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,65 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,61-7,46 (м, 3H), 7,37-7,27 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ⁺) 400,3 (M+1); 422,3 (M+Na); (ЭСИ⁻) 398,4 (M-1); 434,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,02%.

Схема-10



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (10d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10a) и этил 2-(2-(4-бром-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10b).

К раствору этил 2-(2-(4-бром-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (7b) (300 мг, 0,75 ммоль) в DMF добавляли (бромметил)циклопропан (151 мг, 1,12 ммоль) и карбонат калия (206 мг, 1,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), соевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10a) (106 мг, 31% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,44-7,15 (м, 4H), 4,34 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,37-1,23 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,53-0,32 (м, 4H); первое элюирование приводило к получению этил 2-(2-(4-бром-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10b) (86 мг, 25% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,41 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 1H), 4,37 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,53-1,31 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,1, 2,1 Гц, 3H), 0,68-0,41 (м, 4H).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (10d).

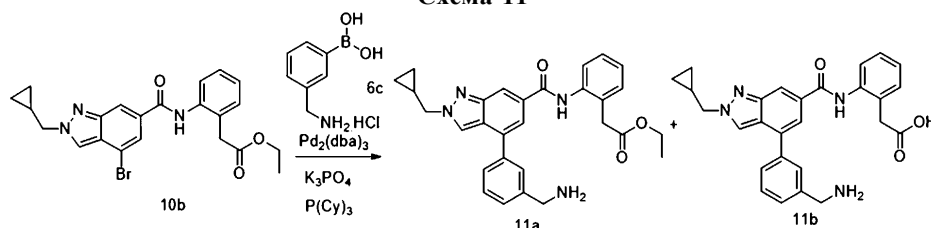
Соединение 10d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10a) (95 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (59 мг, 0,31 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,48 мл, 0,63 ммоль), трициклогексилфосфин (18 мг, 0,06 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (19 мг, 0,021 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10с) (26 мг, 0,054 ммоль, 25,9% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,27 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,52 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,46-8,36 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,93-7,78 (м, 2H), 7,67-7,53 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 1H), 4,44 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,21-4,11 (м, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,45-1,32 (м, 1H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,59-0,38 (м, 4H); МС (ЭСИ⁺): 483,4 (M+1); (ЭСИ⁻): 517,5 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 97,36%,

и 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (10d) (7 мг, 0,015 ммоль, 7,40% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,55-8,33 (м, 5H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H, частично D₂O заменяемо), 7,91-7,80 (м, 2H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,30-7,18 (м, 1H), 4,44 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,50-1,33 (м, 1H), 0,64-0,38 (м, 4H); МС (ЭСИ⁺): 455,4 (M+1); (ЭСИ⁻): 453,4 (M-1), 489,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,31%.

Схема-11



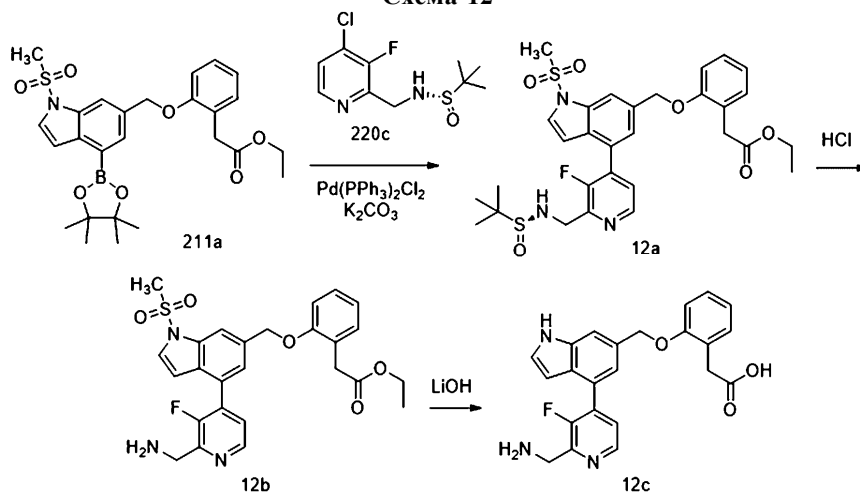
Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (11а) и 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (11b).

Соединения 11а и 11b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (10b) (86 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (53 мг, 0,28 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,44 мл, 0,57 ммоль), трициклогексилфосфин (16 мг, 0,06 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (11а) (10 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,13 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,94 (с, 1H), 8,55 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,33 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87-7,72 (м, 2H), 7,68-7,52 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 4,39 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,16 (к, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,96 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,53-1,39 (м, 1H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,62-0,44 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 483,4 (M+1); 505,4 (M+Na); (ЭСИ-): 481,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ, 95,20% и 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (11b) (13 мг, 15% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,17 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,96 (с, 1H), 8,59 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,33 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,66-7,48 (м, 3H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 4,38 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,57-1,38 (м, 1H), 0,61-0,45 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 455,4 (M+1); 477,4 (M+Na); (ЭСИ-): 453,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ 98,50%.

Схема-12



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (12с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12а).

Соединение 12а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211а) (0,6 г, 1,17 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (0,46 г, 1,75 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,12 г, 0,18 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,40 г, 2,92 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали $\text{EtOAc/MeOH}=9:1$ в DCM от 0% до 70%] (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-

диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12a) (0,33 г, 46% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 616,0 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12b).

Соединение 12b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-220 из (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12a) (0,33 г, 0,54 ммоль) в метаноле (10 мл), используя хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,40 мл, 1,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки соединения 12b (0,26 г, 95% выход) в виде желтого твердого вещества. Это подвергали очистке, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12b), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

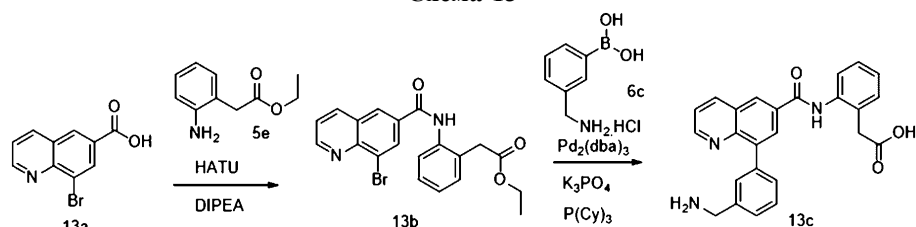
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 3H), 8,61 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,14 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,81-6,76 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,34 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,70; МС (ЭСИ+): 512,9 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (12c).

Соединение 12c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12b) (0,15 г, 0,29 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (123 мг, 2,93 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (12c) (0,06 г, 52% выход), соль HCl в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,51 (с, 1H), 8,57 (с, 3H), 8,56-8,54 (м, 1H), 7,69 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,39 (т, J=2,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,44-4,30 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,77; МС (ЭСИ+): 406,0 (M+1). Чистота после ВЭЖХ: 98,02%.

Схема-13



Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (13c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(8-бромхинолин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (13b).

Соединение 13b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 8-бромхинолин-6-карбоновой кислоты (13a) (250 мг, 0,992 ммоль, CAS № 791632-21-8), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (213 мг, 1,19 ммоль), DIPEA (0,52 мл, 2,98 ммоль) и HATU (453 мг, 1,19 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH:EtOAc (9:1) в гексанах 0 до 60%] этил 2-(2-(8-бромхинолин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (13b) (315 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (с, 1H), 9,13 (дд, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,62 (тд, J=4,1, 1,7 Гц, 2H), 7,75 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,45-7,23 (м, 4H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

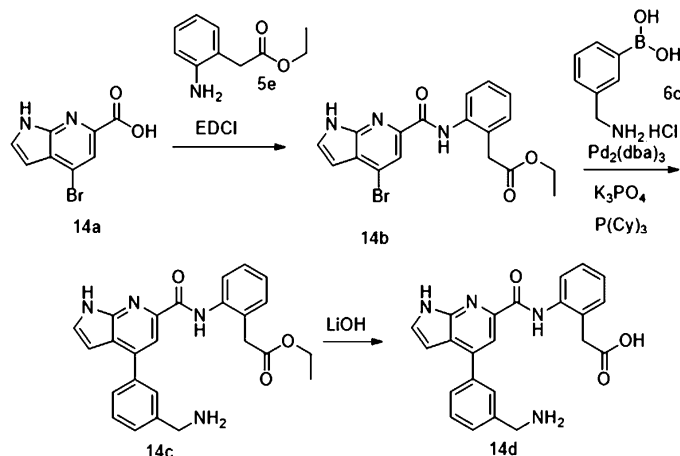
Стадия-2. Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (13c).

Соединение 13c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(8-бромхинолин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (13b) (150 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (2 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (68 мг, 0,363 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,84 мл, 1,09 ммоль), трициклогексилфосфин (31 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,036 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом в гексанах (0 до 40%)] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (13c) (18 мг, 12% выход) в виде

белого порошка;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,43 (с, 1H, D_2O заменяемо), 9,04 (дд, $J=4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,65 (дт, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 8,50 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,35 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,48 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 4,14 (к, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,73 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 412,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 410,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,59%.

Схема-14



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)-уксусной кислоты (14d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14b).

Соединение 14b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-7 из 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (14a) (300 мг, 1,25 ммоль; CAS № 1190321-81-3) в MeOH (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (268 мг, 1,49 ммоль) и EDCI (286 мг, 1,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14b) (356 мг, 71% выход) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ЭСИ-): 400,2, 402,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14c).

Соединение 14c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14b) (200 мг, 0,55 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (154 мг, 0,82 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,72 мл, 0,93 ммоль), трициклогексилфосфин (46 мг, 0,16 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 мг, 0,055 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14c) (108 мг, 46% выход) в виде белого твердого вещества;

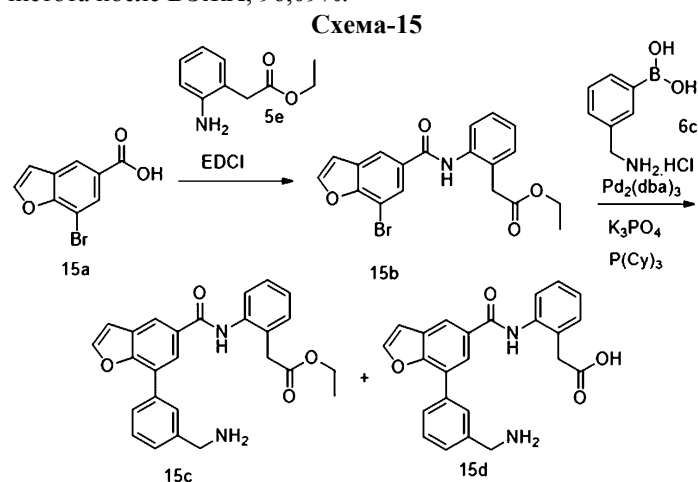
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O заменяемо), 10,31 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,55 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89-7,76 (м, 3H), 7,64 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,27-7,14 (м, 1H), 6,93-6,82 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 4,08 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 429,4 (M+1); (ЭСИ-): 427,4 (M-1), 463,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,45%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (14d).

Соединение 14d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (14c) (16 мг, 0,038 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя моногидрат гидроксида лития (7,98 мг, 0,19 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (14d) (12 мг, 79% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,15 (с, 1H, D_2O заменяемо), 10,35 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,39 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,07 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90-7,78 (м, 3H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,26-7,13 (м, 1H), 6,90-6,80 (м, 1H), 4,18 (к, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,73 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); (ЭСИ-): 399,3

(M-1), 435,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 96,09%.



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (15d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бромбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (15b).

Соединение 15b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-7, из 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (15a) (100 мг, 0,42 ммоль; CAS № 286836-25-7) в MeOH (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (89 мг, 0,5 ммоль) и EDCI (95 мг, 0,5 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(7-бромбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (15b) (80 мг, 48% выход) в виде розового полутвердого вещества; МС (ЭСИ+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ЭСИ-): 400,2, 402,2 (M-1).

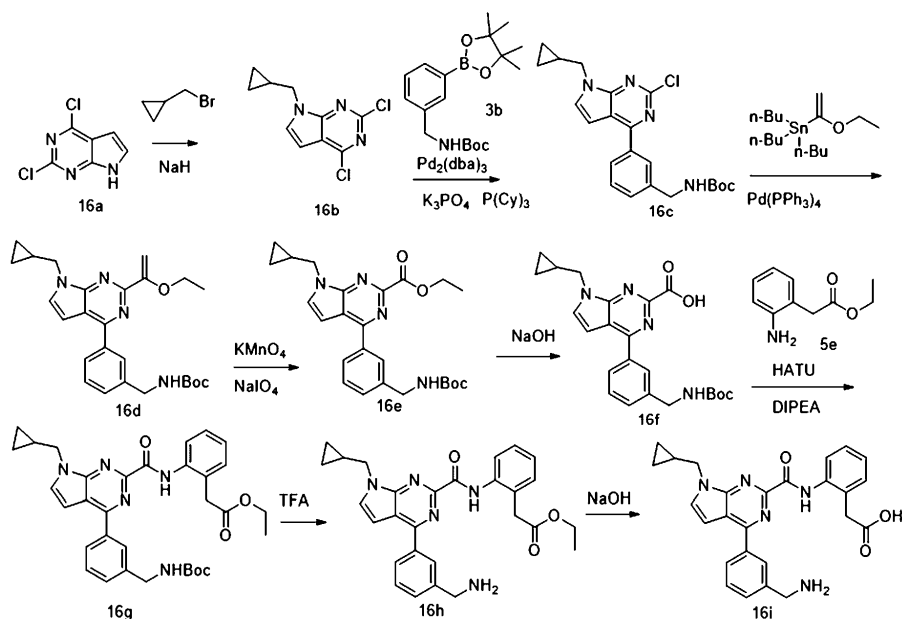
Стадия-2. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (15d).

Соединение 15d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бромбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (15b) (80 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (56 мг, 0,3 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,26 мл, 0,34 ммоль), трициклогексилфосфин (17 мг, 0,06 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (18 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (15c) (21 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,43 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,33-8,27 (м, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,30-7,18 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ЭСИ-): 463,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,50% и 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (15d) (25 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,20 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,41 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 3,71 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ЭСИ-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 92,60%.

Схема-16



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (16i).

Стадия-1. Получение 2,4-дихлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (16b).

К раствору 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (16a) (1 г, 5,32 ммоль; CAS № 90213-66-4) в ацетонитриле (35 мл) при 0°C добавляли порционно гидрид натрия (319 мг, 7,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин до прекращения выделения газов. Затем добавляли (бромметил)циклопропан (1,62 г, 11,97 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением 2,4-дихлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (16b) (998 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,09 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,34-1,17 (м, 1H), 0,58-0,48 (м, 2H), 0,48-0,37 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 265,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-хлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16c).

Соединение 16c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (16b) (4,5 г, 18,59 ммоль) в диоксане (100 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (4,42 г, 13,28 ммоль), трикалийфосфат (22,47 мл, 29,2 ммоль, 1,3 М раствор в воде), трициклогексилфосфин (1,12 г, 3,98 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,22 г, 1,33 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 120°C в течение 60 мин на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-хлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16c) (3,2 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-7,97 (м, 2H), 7,87 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 1H), 6,99 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,35-1,31 (м, 1H), 0,58-0,49 (м, 2H), 0,49-0,40 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 413,4 (M+1); 435,3 (M+Na); (ЭСИ-): 411,4 (M-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(1-этоксивинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16d).

Соединение 16d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-хлор-7-(циклопропилметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16c) (3,2 г, 7,75 ммоль) в DMF (35 мл), используя 1-этоксивинил-три-н-бутилолово (3,17 мл, 9,30 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,448 г, 0,39 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 60%] трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(1-этоксивинил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16d) (2,5 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14-8,02 (м, 2H), 7,83 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,55 (к, J=7,8, 7,0 Гц, 2H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H),

4,16 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,45-1,25 (м, 13H), 0,57-0,46 (м, 4H); МС (ЭСИ+) 449,4 (M+1); (ЭСИ-) 447,4 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (16е).

Соединение 16е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(1-этоксивинил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (16d) (2,5 г, 5,57 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя раствор периодата натрия (2,384 г, 11,15 ммоль) в воде (20 мл) и КМnO₄ (0,881 г, 5,57 ммоль в 4 мл воды в виде первой порции и второй порции 528 мг, 3,34 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (16е) (1,06 г, 42% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12-8,03 (м, 3H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,22 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,45-1,30 (м, 13H), 0,57-0,45 (м, 4H).

Стадия-5. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (16f).

Соединение 16f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (16е) (1,06 г, 2,353 ммоль) в MeOH/THF (15 мл, 1:1), используя гидроксид натрия (235 мг, 5,88 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (16f) (650 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11-8,00 (м, 2H), 7,89 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 1H), 6,94 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,18 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,34-1,30 (м, 1H), 0,56-0,43 (м, 4H); МС (ЭСИ+) 423,3 (M+1); 445,3 (M+Na); (ЭСИ-), 421,4 (M-1), 457,4 (M+Cl).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16g).

Соединение 16g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (16f) (150 мг, 0,536 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (95 мг, 0,533 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,71 ммоль) и NATU (203 мг, 0,533 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16g) (152 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+) 584,5 (M+1).

Стадия-7. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16h).

Соединение 16h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16g) (150 мг, 0,26 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,4 мл, 5,14 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16h) (88 мг, 71% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,68 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,46 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,73-7,61 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,34 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 1,46-1,32 (м, 1H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,60-0,45 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 484,5 (M+1); (ЭСИ-): 482,5 (M-1); 518,5 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,46%.

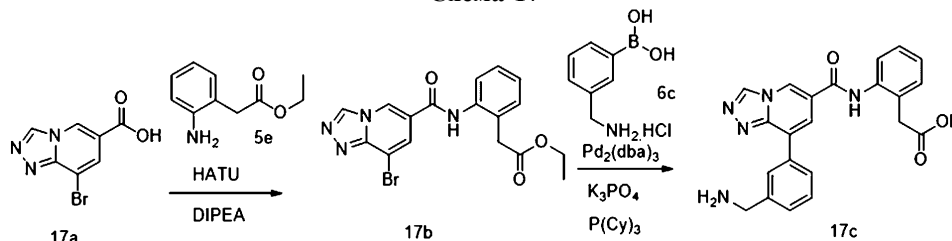
Стадия-8. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (16i).

Соединение 16i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (16h) (50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (21 мг, 0,52 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-

карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (16i) (24 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,85 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,56 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,46-8,40 (м, 1H), 8,40-8,32 (м, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 2H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,31 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,27-7,13 (м, 1H), 4,29 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,23-4,18 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,44-1,31 (м, 1H), 0,59-0,47 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 456,3 (M+1); 478,3 (M+Na); (ЭСИ-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl); ВЭЖХ, чистота, 99,60%.

Схема-17



Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (17с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (17b).

Соединение 17b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (17a) (500 мг, 2,07 ммоль, CAS № 1216475-30-7), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (648 мг, 3,62 ммоль), DIPEA (1,08 мл, 6,2 ммоль) и HATU (1375 мг, 3,62 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH:EtOAc (9:1) в гексанах 0 до 100%] этил 2-(2-(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (17b) (200 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества;

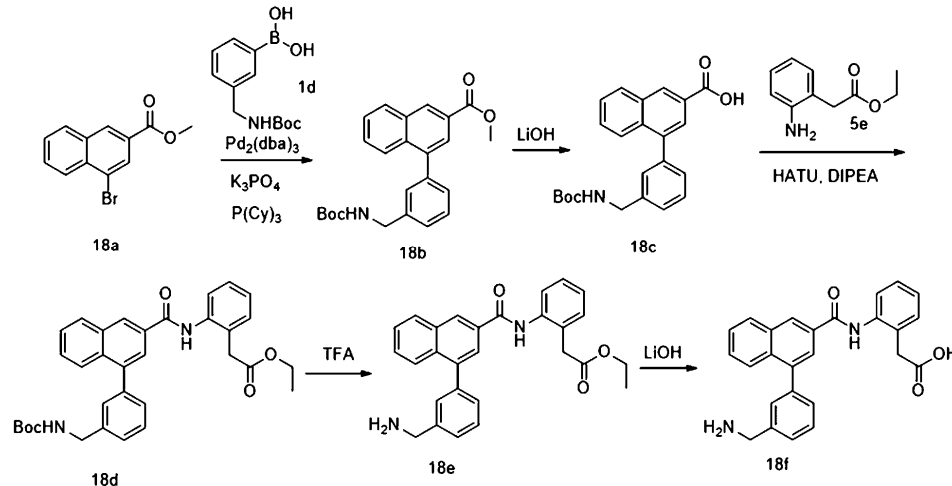
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,27 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,41-7,23 (м, 4H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (17с).

Соединение 17с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (17b) (200 мг, 0,5 ммоль) в диксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (139 мг, 0,74 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (1,145 мл, 1,49 ммоль), трициклогексилфосфин (42 мг, 0,15 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (45 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки, очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (17с) (41 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 9,66-9,54 (м, 1H), 9,39-9,28 (м, 1H), 8,56 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,41 (с, 1H), 8,39-8,30 (м, 2H), 7,64 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,48-7,38 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 1H), 4,32-4,02 (м, 2H), 3,72 (д, J=2,3 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 400,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,65%.

Схема-18



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)уксусной кислоты (18f).

Стадия-1. Получение метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтолата (18b).

Соединение 18b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 4-бром-2-нафтолата (18a) (250 мг, 0,94 ммоль; CAS № 1013-80-5) в DMF (3 мл), используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (355 мг, 1,42 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 1,45 мл, 1,89 ммоль), трициклогексилфосфин (79 мг, 0,28 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 14 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали гексанами/этилацетата 0% до 100%] метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтолата (18b) (257 мг, 70% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,32-8,19 (м, 1H), 7,95-7,81 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,44-7,27 (м, 3H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадия-2. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтойной кислоты (18c).

Соединение 18c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтолата (18b) (240 мг, 0,613 ммоль) в THF (10 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (29 мг, 1,23 ммоль) в воде (2 мл) Это приводило к получению после обработки 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтойной кислоты (18c) (150 мг, 65%), который использовали как есть на следующей стадии;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,24-8,11 (м, 1H), 7,89-7,77 (м, 2H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,35 (м, 3H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18d).

Соединение 18d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтойной кислоты (18c) (150 мг, 0,397 ммоль) в DMF (8 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (125 мг, 0,695 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль) и NATU (264 мг, 0,695 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18d) (169 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,13 (дд, J=20,3, 7,9 Гц, 1H), 7,97-7,83 (м, 2H), 7,64 (п, J=7,0 Гц, 2H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46-7,29 (м, 7H), 7,30-7,08 (м, 1H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18e).

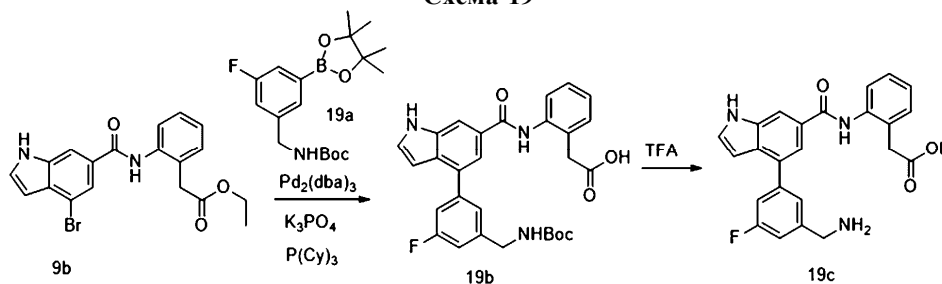
Соединение 18e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18d) (150 мг, 0,28 ммоль), используя TFA (0,22 мл, 2,78 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18e) (84 мг, 69%), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 439,4 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)уксусной кислоты (18f).

Соединение 18f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)ацетата (18e) (70 мг, 0,16 ммоль) в THF (5 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (19 мг, 0,8 ммоль) в воде (2 мл) Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-2-нафтамидо)фенил)уксусной кислоты (18f) (43 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,39 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,41 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,64 (с, 1H), 8,34 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,17 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,56 (м, 6H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 411,3 (M+1), 433,3 (M+Na), (ЭСИ-): 409,4 (M-1), 445,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 93,35%.

Схема-19



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19c).

Стадия-1. Получение 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-

карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19b).

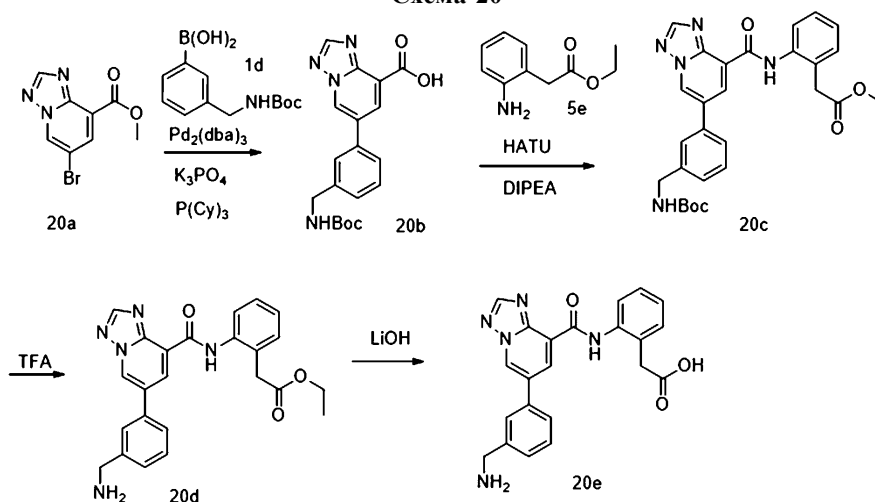
Соединение 19b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b) (320 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (3 мл), используя трет-бутил 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (19a) (420 мг, 1,2 ммоль; CAS № 1421773-36-5), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (1,23 мл, 1,60 ммоль), трициклогексилфосфин (67 мг, 0,24 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (73 мг, 0,08 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 120°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19b) (175 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 518,4 (M+1); (ЭСИ-): 516,4 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19c).

Соединение 19c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19b) (170 мг, 0,33 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,25 мл, 3,28 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (19c) (69 мг, 50% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,37 (с, 1H, D₂O заменяемо), 11,80 (т, J=2,2 Гц, 1H), 10,08 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,52 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,68 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,22; МС (ЭСИ+): 418,4 (M+1); (ЭСИ-): 416,4 (M-1); 452,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ; 98,96%.

Схема-20



Получение 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (20e).

Стадия-1. Получение 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (20b).

Соединение 20b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксилата (20a) (500 мг, 1,953 ммоль; CAS № 1801262-20-3) в диоксане (3 мл), используя 3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (735 мг, 2,93 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 3,0 мл, 3,91 ммоль), трициклогексилфосфин (164 мг, 0,59 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (179 мг, 0,2 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (20b) (200 мг, 28%) в виде масла; МС (ЭСИ-) 367,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20c).

Соединение 20c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (20b) (200 мг, 0,54 ммоль) в DMF (8 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (170 мг, 0,95 ммоль), DI-

PEA (0,28 мл, 1,63 ммоль) и HATU (361 мг, 0,95 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20с) (153 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 9,63 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,70 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 4,26 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,06 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20d).

Соединение 20d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20с) (140 мг, 0,264 ммоль), используя TFA (0,41 мл, 5,29 ммоль) в DCM (2 мл). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20d) (65 мг, 57%), который использовали как есть на следующей стадии;

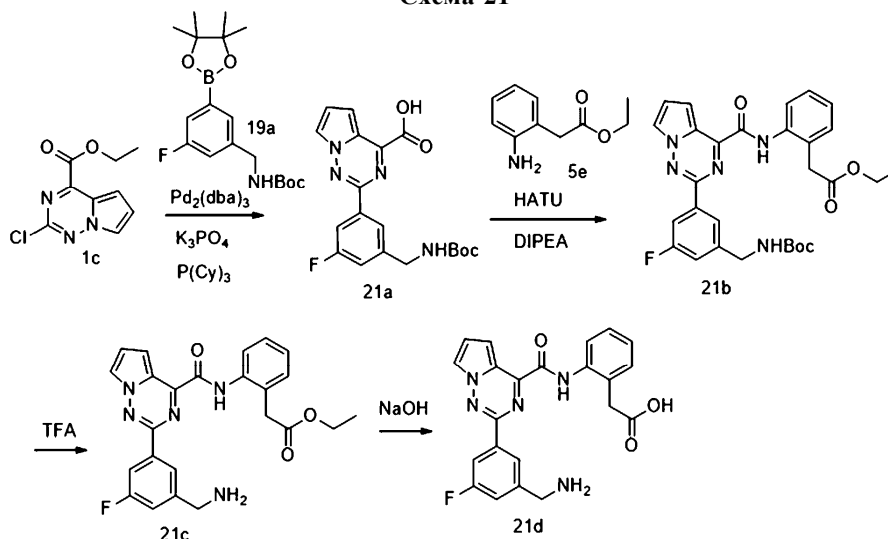
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 9,64 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,71 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=7,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,49 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 1H), 4,06 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,11 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,4 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (20e).

Соединение 20e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (20d) (60 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (17 мг, 0,7 ммоль) в воде (1 мл) Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (20e) (53 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 9,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,48 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,21-8,13 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (дт, $J=6,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 1H), 4,16 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,89 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 402,3 (M+1), (ЭСИ-) 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,75%.

Схема-21



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (21d).

Стадия-1. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (21a).

Соединение 21a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1с) (200 мг, 0,89 ммоль;) в диоксане (3 мл), используя трет-бутил 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (19а) (467 мг, 1,33 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 1,36 мл, 0,089 ммоль), трициклогексилфосфин (75 мг, 0,27 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (81 мг, 0,089 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (21a) (118 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (с, 1H), 8,01 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,58 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,17 (дт, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21b).

Соединение 21b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (21a) (110 мг, 0,29 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (77 мг, 0,43 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,57 ммоль) и HATU (162 мг, 0,43 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21b) (125 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 546,5 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21c).

Соединение 21c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21b) (42 мг, 0,08 ммоль), используя TFA (0,06 мл, 0,77 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки с последующей очисткой посредством флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] затем обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21c) (33 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества;

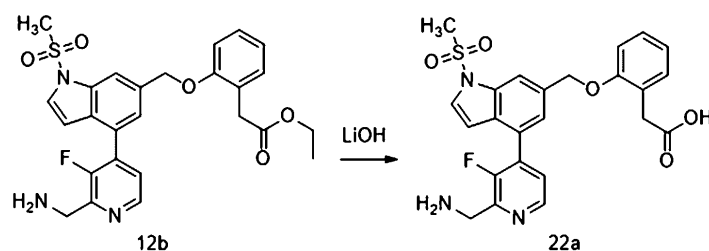
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,58-8,49 (м, 1H), 8,45-8,36 (м, 2H), 8,26 (с, 3H), 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (21d).

Соединение 21d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (21c) (19 мг, 0,042 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (17 мг, 0,43 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (21d) (15 мг, 84% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,68 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 10,94 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,52 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,45-8,35 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 2H), 4,27-4,13 (м, 2H), 3,78 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,09; МС (ЭСИ+) 420,3 (M+1); (ЭСИ-) 418,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ, 98,34%.

Схема-22



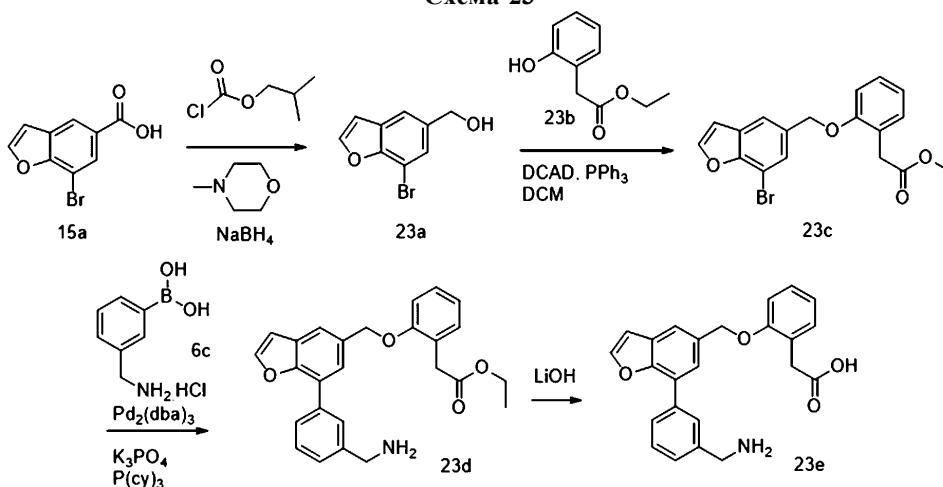
Получение 2-(2-(2-(3-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (22a).

Соединение 22a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (12b) (0,1 г, 0,20 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (8 мг, 0,2 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (22a) (0,03 г, 36% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,8 Гц, 1H),

7,71-7,64 (м, 1H), 7,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,76 (т, J=3,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,37 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,55 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,61; МС (ЭСИ+): 484,9 (M+1); МС (ЭСИ-): 482,9 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 93,84%.

Схема-23



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (23e).

Стадия-1. Получение (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23а).

К перемешиваемому раствору 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (15а) (10 г, 41,5 ммоль) и N-метилморфолина (5,47 мл, 49,8 ммоль) в THF (200 мл) при -5°C добавляли изобутилхлорформиат (6,54 мл, 49,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, фильтровали через слой целита, и осадок промывали THF (3×20 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и осторожно добавляли (быстро высвобождались газы) раствор NaBH₄ (4,71 г, 124 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли водой (20 мл), промывали этилацетатом (3×). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23а) (9 г, 96% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,34 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,8 Гц, 2H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил) метокси)фенил)ацетата (23с).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)етанола (23а) (9 г, 39,6 ммоль), трифенилфосфина (11,44 г, 43,6 ммоль) и этил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (23b) (7,86 г, 43,6 ммоль; CAS № 41873-65-8) в DCM (180 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор бис(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 16,01 г, 43,6 ммоль; CAS №: 916320-82-6) в DCM (40 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (11,5 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил) фенил) бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23d).

Соединение 23d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (300 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (217 мг, 1,16 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,77 мл, 2,31 ммоль), трициклогексилфосфин (65 мг, 0,23 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (71 мг, 0,077 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23d) (107 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества;

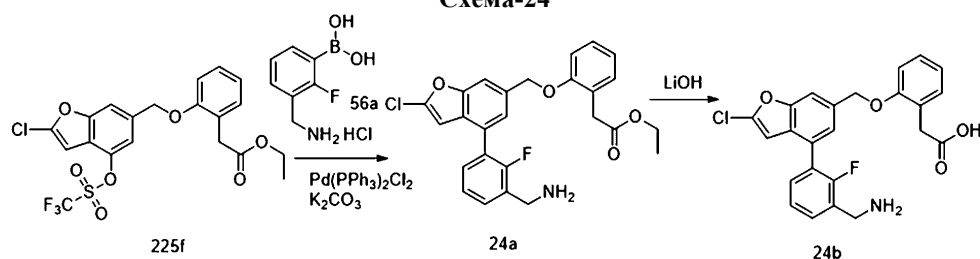
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 1H), 7,67-7,47 (м, 3H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,01-3,86 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,04-0,93 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1); 831,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 450,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 96,49%

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (23e).

Соединение 23e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23d) (2,25 г, 5,42 ммоль) в MeOH/THF (30 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (682 мг, 16,25 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (23e) (1,5 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,53 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); (ЭСИ-): 386,3 (M-1); 422,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,44%.

Схема-24



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (24a).

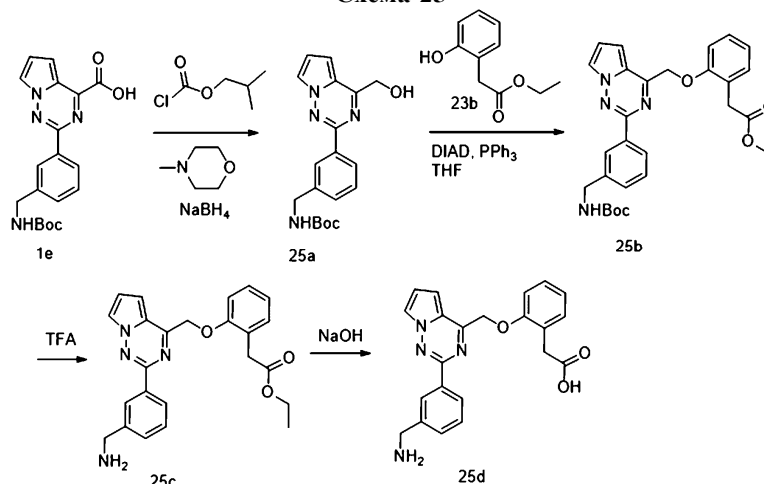
Соединение 24a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225f) (191 мг, 0,388 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (117 мг, 0,692 ммоль), раствор K $_2$ CO $_3$ (186 мг, 1,346 ммоль) в воде (0,5 мл), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (55 мг, 0,078 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали DMA80 в DCM из 0-50%) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (24a) (181 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 467,9 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b).

Соединение 24b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (24a) (205 мг, 0,438 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (132 мг, 3,15 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H $_2$ O с 0,1% HCl) 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b) (60 мг, 31% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (с, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,02 (дд, J=13,9, 5,9 Гц, 2H), 6,84 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,53 (с, 2H). МС (ЭСИ+): 439,9 (M+1); МС (ЭСИ-): 437,9 (M-1).

Схема-25



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (25d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(4-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензилкарбамата (25a).

Соединение 25a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (570 мг, 1,55 ммоль) в THF (30 мл), используя N-метилморфолин (0,2 мл, 1,86 ммоль), изобутилхлорформат (0,24 мл, 1,86 ммоль) и NaBH_4 (176 мг, 4,64 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(4-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензилкарбамата (25a) (100 мг, 18% выход) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23-8,17 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,38 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=4,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 355,3 (M+1), 377,3 (M+Na), (ЭСИ-): 353,4 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25b).

Соединение 25b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(4-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)бензилкарбамата (25a) (95 мг, 0,27 ммоль) в THF (5 мл), используя трифенилфосфин (91 мг, 0,35 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (63 мг, 0,35 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилат (DIAD, 71 мг, 0,35 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25b) (42 мг, 30% выход) в виде твердого вещества; МС (ЭСИ+): 539,4, 540,5 (M+Na), (ЭСИ-): 515,4, 516,5 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25c).

Соединение 25c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25b) (140 мг, 0,27 ммоль), используя TFA (0,21 мл, 2,71 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25c) (26 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества;

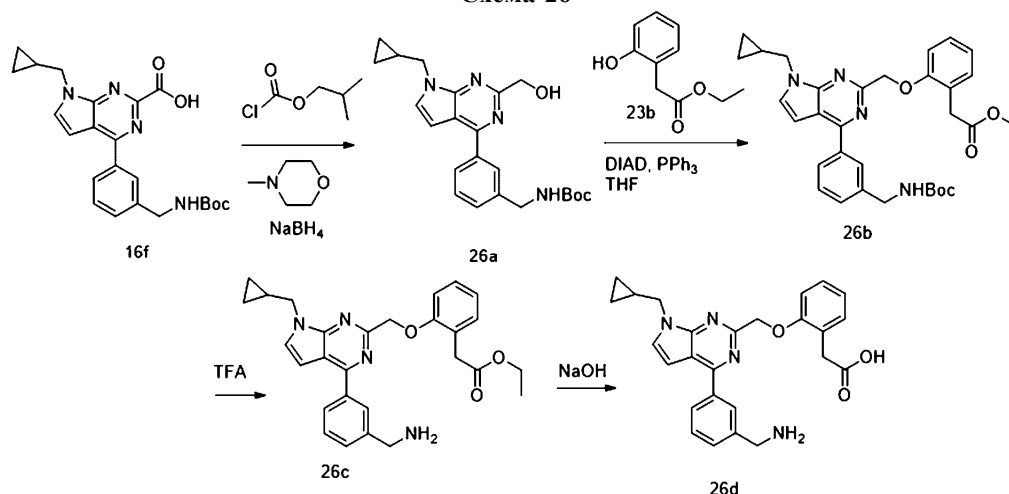
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45-8,40 (м, 1H), 8,40-8,27 (м, 4H, частично D_2O заменяемо), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,21-4,08 (м, 2H), 3,97 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,04 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); чистота после ВЭЖХ: 97,50%.

Стадия-4. Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (25d).

Соединение 25d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (25c) (38 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл), используя гидроксид натрия (15,49 мг, 0,39 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (25d) (3,6 мг, 12% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (с, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 3H), 7,11-7,02 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,75 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ЭСИ-): 387,2 (M-1); 423,4 (M+Cl); ВЭЖХ, чистота, 87,71%.

Схема-26



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (26d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (26а).

Соединение 26а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-карбоновой кислоты (16f) (500 мг, 1,18 ммоль) в THF (30 мл), используя *N*-метилморфолин (0,14 мл, 1,3 ммоль), изобутилхлорформиат (0,17 мл, 1,3 ммоль) и NaBH₄ (90 мг, 2,37 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (26а) (330 мг, 68% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10-8,03 (м, 2H), 7,78 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,41 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 5,17 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,71 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,25 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,16 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,34-1,21 (м, 1H), 0,58-0,40 (м, 4H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 8,05-7,96 (м, 2H), 7,70 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,57-7,43 (м, 1H), 7,39 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,23 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 4,13 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,31-1,17 (м, 1H), 0,54-0,36 (м, 4H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26b).

Соединение 26b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(7-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (26а) (327 мг, 0,8 ммоль) в THF (8 мл), используя трифенилфосфин (273 мг, 1,04 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (188 мг, 1,04 ммоль) и (Е)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (DIAD, 210 мг, 1,04 ммоль). Это приводило к получению после обработки и посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26b) (352 мг, 77% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (с, 2H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,82 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,41 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 3H), 6,96-6,83 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,25 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 4,13 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,96 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,34-1,19 (м, 1H), 1,01 (т, *J*=7,1 Гц, 3H), 0,51-0,34 (м, 4H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26с).

Соединение 26с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26b) (350 мг, 0,61 ммоль), используя TFA (0,47 мл, 6,13 ммоль) в DCM (25 мл). Это приводило к получению после обработки с последующей очисткой посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (256 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,27 (с, 1H), 8,18 (дт, *J*=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,75-7,59 (м, 2H), 7,27-7,10 (м, 4H), 6,90 (тд, *J*=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,16 (т,

J=7,1 Гц, 4H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,36-1,19 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,55-0,34 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 471,4 (M+1); 493,4 (M+Na); (ЭСИ-): 505,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,60%.

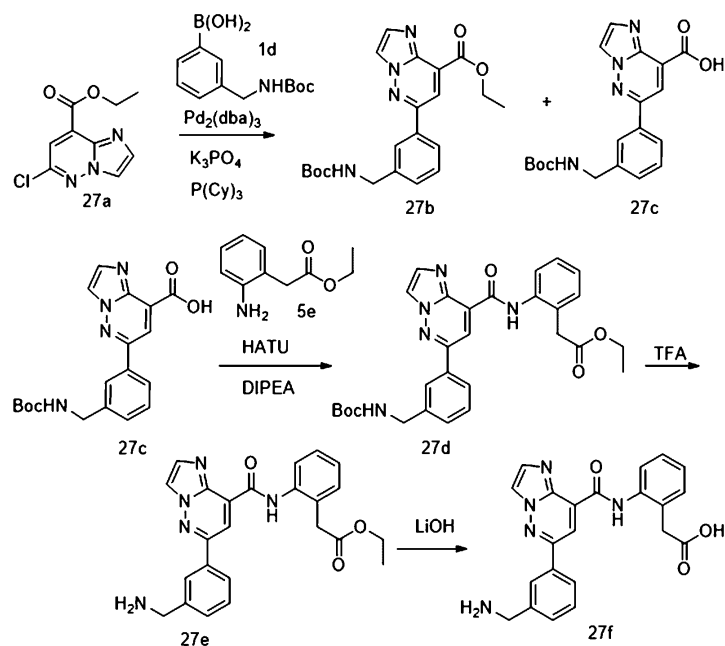
Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (26d).

Соединение 26d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (105 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид натрия (44,6 мг, 1,12 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (26d) (23 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,25-7,09 (м, 4H), 6,92-6,84 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,22-4,09 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 1,32-1,21 (м, 1H), 0,52-0,31 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 443,4 (M+1); 465,4 (M+Na); (ЭСИ-): 441,5 (M-1); 477,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,44%.

Схема-27



Получение 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (27f).

Стадия-1. Получение 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты (27с).

Соединение 27с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксилата (27а) (500 мг, 2,22 ммоль; CAS № 1161847-33-1) в диоксане (6 мл), используя 3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (835 мг, 3,32 ммоль), трикалийфосфат (1,5 мл, 4,43 ммоль, 1,3 М водный раствор), трициклогексилфосфин (186 мг, 0,67 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (203 мг, 0,22 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали гексанами в этилацетате 0-100%] этил 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксилата (27b) (123 мг, 14% выход) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,58-7,39 (м, 3H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,43-1,30 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 397,3 (M+1), первое элюирование приводило к получению 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты (27с) (60 мг, 7% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,91 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,59-7,38 (м, 3H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27d).

Соединение 27d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты (27с) (180

мг, 0,489 ммоль), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (153 мг, 0,86 ммоль), DIPEA (0,26 мл, 1,47 ммоль) и HATU (325 мг, 0,87 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27d) (140 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 530,4 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27e).

Соединение 27e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27d) (125 мг, 0,24 ммоль), используя TFA (0,18 мл, 2,36 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27e) (100 мг, 99% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

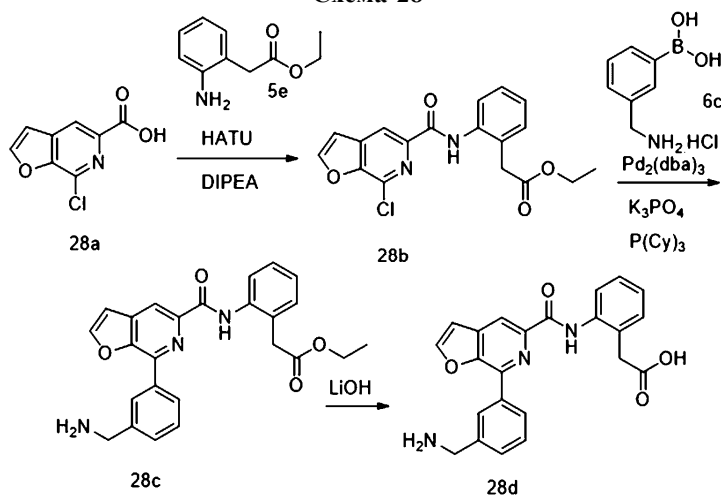
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,61 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,51-8,35 (м, 4H, 3H D₂O заменяемо), 8,31 (с, 1H), 8,18 (дд, J=7,9, 4,2 Гц, 2H), 7,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 2H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,20 (к, J=5,9 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,5 (M+1), 452,4 (M+Na), (ЭСИ-): 464,5 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 97,66%.

Стадия-4. Получение 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (27f).

Соединение 27f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)ацетата (27e) (61 мг, 0,142 ммоль) в THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (10 мг, 0,43 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (27f) (65 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,61 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,58-8,43 (м, 4H, 3H D₂O заменяемо), 8,32 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22-8,10 (м, 2H), 8,00 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,22 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 4,18 (к, J=5,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,4 (M+1), 424,4 (M+Na); (ЭСИ-): 400,5 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 97,80%.

Схема-28



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (28d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28b).

Соединение 28b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (28a) (500 мг, 2,53 ммоль; CAS № 478148-53-7) в DMF (4 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (794 мг, 4,43 ммоль), DIPEA (1,33 мл, 7,59 ммоль) и HATU (1684 мг, 4,43 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 60%]

этил 2-(2-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28b) (500 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,26 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 3H), 7,25-7,15 (м, 1H), 4,08 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,11 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 359,2 (M+1); (ЭСИ-) 357,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28с).

Соединение 28с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28b) (500 мг, 1,394 ммоль) в диоксане (11 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (261 мг, 1,394 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (1,394 мл, 4,18 ммоль), трициклогексилфосфин (117 мг, 0,418 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 мг, 0,139 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28с) (0,304 г, 51% выход) в виде белого твердого вещества;

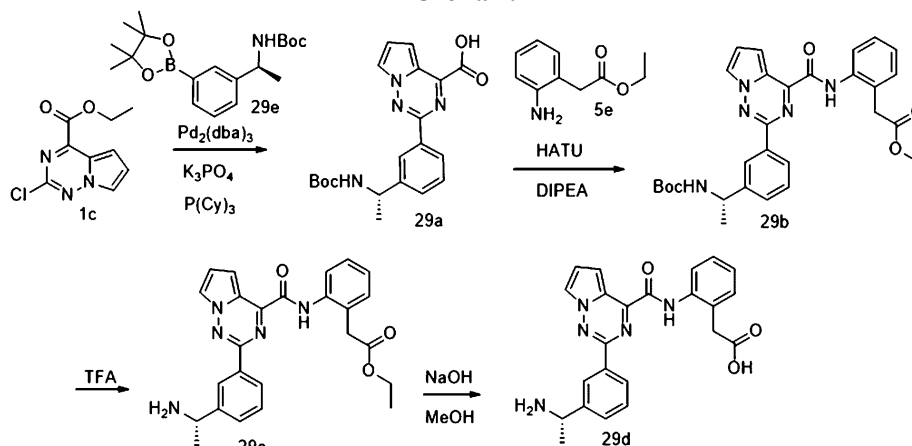
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,60 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,54 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,93 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 0,93 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 428,3 (M-1), 474,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 96,63%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (28d).

Соединение 28d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (28с) (61 мг, 0,142 ммоль) в THF (8 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (41 мг, 1,71 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (28d) (140 мкг, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,78 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,43 (с, 3H), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,24-7,17 (м, 1H), 4,21 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,78 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na), (ЭСИ-): 400,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ 98,75%.

Схема-29



Получение (S)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (29d).

Стадия-1. Получение (S)-2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (29а).

Соединение 29а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1с) (300 мг, 1,33 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (S)-трет-бутил 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этилкарбамат (29е) (693 мг, 1,99 ммоль; CAS № 887254-65-1, полученный в соответствии с процедурой, описанной в междунар. заявке РСТ, 2015009977, 22 января 2015 г.), трикалийфосфат (0,753 мл, 2,26 ммоль, 3 М водный раствор) трициклогексилфосфин (112 мг, 0,4 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (122 мг, 0,13 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 30%] (S)-2-(3-(1-((трет-бутоксикарбониламино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой

кислоты (29a) (110 мг, 15% выход) в виде твердого вещества; МС (ЭСИ-): 381,4, 382,4 (M-1).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29b).

Соединение 29b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (S)-2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (29a) (110 мг, 0,29 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (77 мг, 0,43 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,575 ммоль) и HATU (164 мг, 0,431 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29b) (103 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 566,4 (M+Na); (ЭСИ-) 542,5, 543,5 (M-1).

Стадия-3. Получение (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29c).

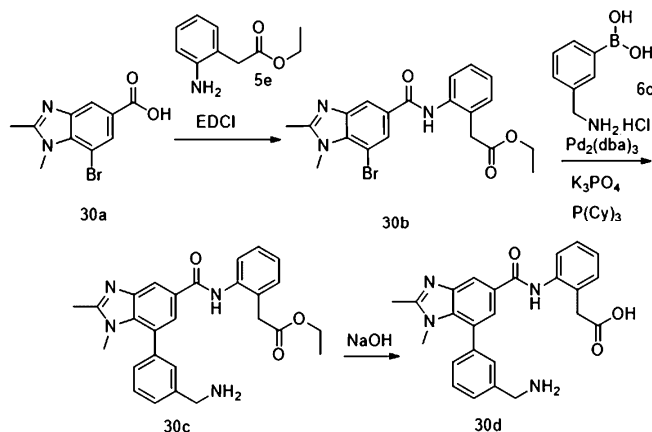
Соединение 29c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29b) (103 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,15 мл, 1,90 ммоль). Это приводило к получению после обработки (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29c) (29 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества, МС (ЭСИ+): 444,4 (M+1).

Стадия-4. Получение (S)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (29d).

Соединение 29d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из (S)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (29c) (29 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (5 мл), используя раствор NaOH (38 мг, 0,95 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (29d) (28 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,77 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,91 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,39 (дд, J=2,5, 1,4 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,70-7,57 (м, 2H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,34-7,21 (м, 2H), 4,67-4,45 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 1,61 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1); (ЭСИ-): 414,4 (M-1); 450,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ; 99,56%.

Схема-30



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (30d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30b).

Соединение 30b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-7, из 7-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (30a) (500 мг, 2,53 ммоль; CAS № 1420800-25-4) в MeOH (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (549 мг, 3,07 ммоль) и EDCI (641 мг, 3,34 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(7-бром-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30b) (300 мг, 28% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1); (ЭСИ-) 464,3, 466,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30c).

Соединение 30с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30b) (300 мг, 0,697 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (196 мг, 1,046 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,697 мл, 2,092 ммоль), трициклогексилфосфин (59 мг, 0,209 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (64 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30с) (220 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

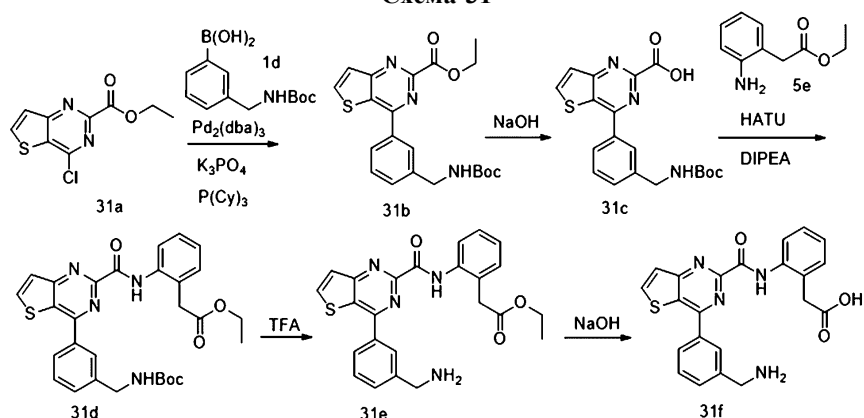
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,46 (с, 1H), 8,70 (с, 3H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72-7,51 (м, 3H), 7,41-7,21 (м, 4H), 4,13 (д, J=5,8 Гц, 3H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 3,45 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (30d).

Соединение 30d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (30с) (125 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор гидроксида натрия (110 мг, 2,74 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1,2-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (30d) (81 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,71 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,67-7,54 (м, 2H), 7,43-7,20 (м, 4H), 4,13 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,85 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 429,4 (M+1); (ЭСИ-): 427,4 (M-1); 463,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 100%.

Схема-31



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (31f).

Стадия-1. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (31b).

Соединение 31b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 4-хлортиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (31a) (350 мг, 1,44 ммоль; CAS № 319442-18-7) в диоксане (3 мл), используя 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (543 мг, 2,16 ммоль), трикалийфосфат (0,82 мл, 2,452 ммоль, 3 М водный раствор), трициклогексилфосфин (81 мг, 0,288 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (73 мг, 0,079 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (31b) (400 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия-2. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (31с).

Соединение 31с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (31b) (400 мг, 0,97 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор NaOH (193 мг, 4,84 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (31с) (365 мг, 98%

выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,46 (с, 1H), 8,72 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,19-7,99 (м, 2H), 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,69-7,47 (м, 3H), 4,28 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31d).

Соединение 31d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (31с) (365 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (204 мг, 1,14 ммоль), DIPEA (0,331 мл, 1,894 ммоль) и HATU (432 мг, 1,14 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31d) (425 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (с, 1H), 8,77 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,27-8,19 (м, 2H), 7,90 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 4,30 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,98 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31е).

Соединение 31е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31d) (400 мг, 0,73 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,56 мл, 7,32 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31е) (308 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества;

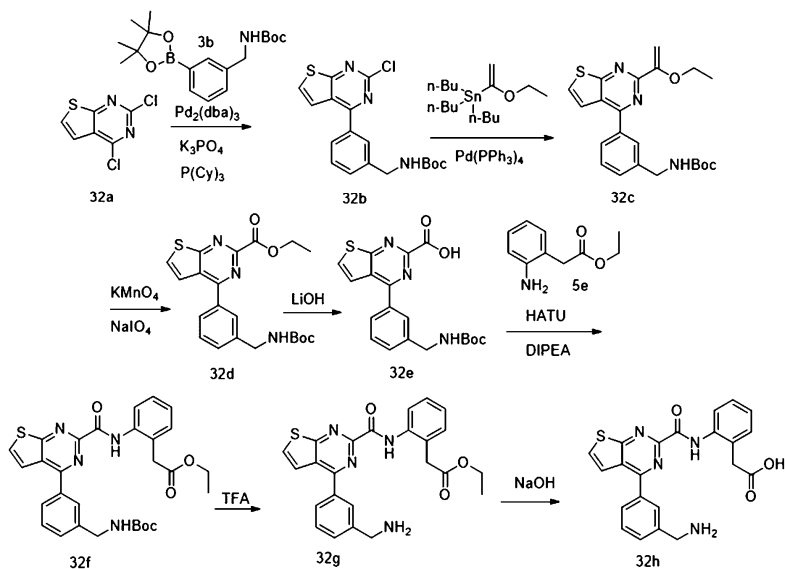
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,80 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,60 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,51 (с, 1H), 8,39-8,31 (м, 1H), 7,93 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,89-7,72 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,32-7,21 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,98 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1); (ЭСИ-): 481,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,72%.

Стадия-5. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (31f).

Соединение 31f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (31е) (256 мг, 0,57 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор NaOH (92 мг, 2,29 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (31f) (112 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,80 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,60-8,42 (м, 4H, частично D $_2$ O заменяемо), 8,39-8,30 (м, 1H), 7,95-7,70 (м, 4H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,23 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 2H), 3,79 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ЭСИ-) 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); ВЭЖХ, 0,395 мин, 98,46%.

Схема-32



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (32h).

Стадия-1. Получение трет-бутия 3-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32b).

Соединение 32b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (32a) (4,5 г, 21,94 ммоль; CAS №18740-39-1) в диоксане (100 мл), используя трет-бутия 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (5,63 г, 16,88 ммоль), трикалийфосфат (22,07 мл, 28,7 ммоль) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (0,95 г, 3,38 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,85 г, 0,93 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание на масляной бане при 120°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32b) (4,5 г, 71% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,74 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32c).

Соединение 32c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутия 3-(2-хлортиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32b) (4,5 г, 11,97 ммоль) в DMF (60 мл), используя 1-этоксивинил-три-н-бутилолово (4,89 мл, 14,37 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,692 г, 0,599 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32c) (4,4 г, 89% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 412,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (32d).

Соединение 32d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (32c) (4,4 г, 10,69 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя раствор периодата натрия (4,57 г, 21,38 ммоль) в воде (20 мл) и KMnO₄ (0,676 г, 4,28 ммоль, и вторую порцию, составляющую 0,338 г, 2,138 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (32d) (1,6 г, 36% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 414,2 (M+1), 436,1 (M+Na).

Стадия-4. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (32e).

Соединение 32e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (32d) (1,6 г, 3,87 ммоль) в THF/MeOH (30 мл, 1:1), используя моногидрат гидроксида лития (0,812 г, 19,35 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (32e) (0,55 г, 37% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,62 (с, 1H), 8,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,82 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,64-7,44 (м, 3H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (32f).

Соединение 32f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (32e) (547 мг, 1,42 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (305 мг, 1,703 ммоль), DIPEA (0,5 мл, 2,84 ммоль) и NATU (648 мг, 1,703 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (32f) (620 мг, 1,134 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,29 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,12-7,99 (м, 2H), 7,89 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 1H), 7,65-7,48 (м, 3H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,29-7,18 (м, 1H), 4,29 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 569,4 (M+Na); (ЭСИ-): 545,5 (M-1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (32g).

Соединение 32g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-

карбоксамидо)фенил)ацетата (32f) (600 мг, 1,10 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,85 мл, 10,98 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (32g) (385 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

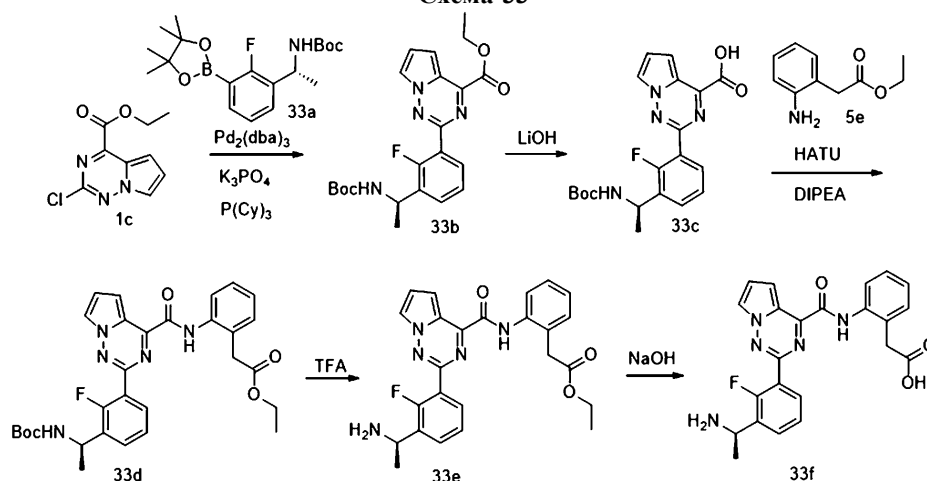
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,72 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,58 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,35-8,27 (м, 2H), 8,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 1H), 4,30-4,14 (м, 2H), 3,98 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1); (ЭСИ-): 481,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ, 99,41%.

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (32h).

Соединение 32h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (32g) (200 мг, 0,448 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор NaOH (72 мг, 1,79 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (32h) (150 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,79 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,81 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,60 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,35-8,27 (м, 2H), 8,27-8,20 (м, 1H), 8,17-8,07 (м, 1H), 7,95-7,84 (м, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 3,78 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ЭСИ-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); ВЭЖХ, 0,406 мин, 100%.

Схема-33



Получение (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (33f).

Стадия-1. Получение (R)-этил 2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (33b).

Соединение 33b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1с) (450 мг, 1,99 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (R)-трет-бутил (1-(2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат (33а) (1,093 г, 2,99 ммоль; CAS № 1645556-74-2, получен в соответствии с процедурой, описанной в междунар. заявке РСТ, 2015009977, 22 января 2015 г.), 3 М водный раствор трикалийфосфата (1,33 мл, 3,99 ммоль), трициклогексилфосфин (112 мг, 0,4 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (183 мг, 0,2 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в DCM от 0% до 50%] (R)-этил 2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (33b) (0,73 г, 85% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44-8,37 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,29 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 5,07-4,91 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,45-1,27 (м, 15H); МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1); (ЭСИ-): 427,3 (M-1).

Стадия-2. Получение (R)-2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (33с).

Соединение 33с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (R)-этил 2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (33b) (0,73 г, 1,704 ммоль) в THF (15 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,107 г, 2,56 ммоль) в

воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки (R)-2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (33с) (0,67 г, 98% выход) в виде бледно-оранжевой пены;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 14,37 (с, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 7,87 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,25 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 4,99 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,46-1,24 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 423,3 (M+Na); (ЭСИ-): 399,4 (M-1).

Стадия-3. Получение (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33d).

Соединение 33d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (R)-2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (33с) (200 мг, 0,499 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (134 мг, 0,75 ммоль), DIPEA (0,174 мл, 1,00 ммоль) и HATU (228 мг, 0,6 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33d) (0,22 г, 78% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,32-7,20 (м, 2H), 5,09-4,93 (м, 1H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,43-1,19 (м, 12H), 1,02-0,90 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 584,4 (M+Na); (ЭСИ-): 560,5 (M-1).

Стадия-4. Получение (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33е).

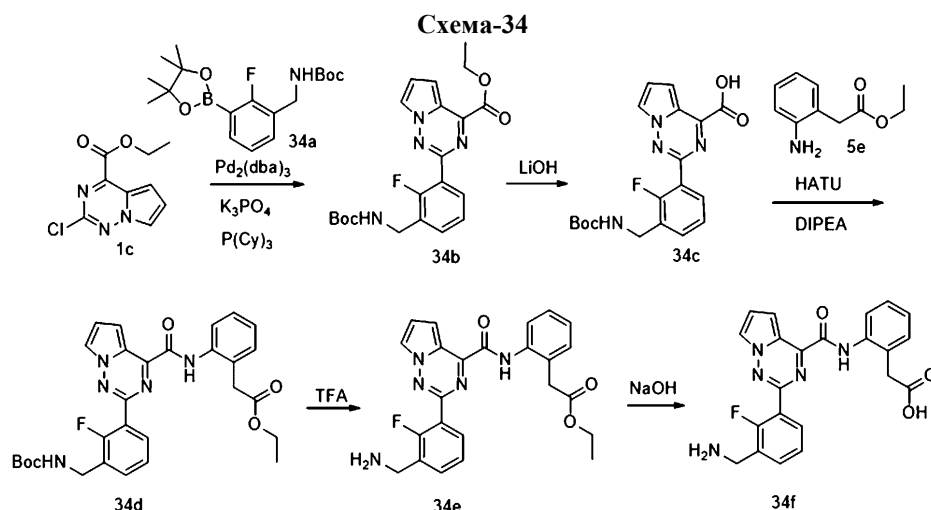
Соединение 33е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33d) (200 мг, 0,356 ммоль) в DCM (2 мл), используя TFA (0,274 мл, 3,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенной хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33е) (0,164 г, 100% выход), соль HCl, в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,71 (с, 1H), 8,48-8,35 (м, 5H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,36-7,23 (м, 2H), 4,85-4,69 (м, 1H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,34; МС (ЭСИ+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); чистота после ВЭЖХ 99,38%.

Стадия-5. Получение (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (33f).

Соединение 33f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из (R)-этил 2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (33е) (120 мг, 0,26 ммоль) в THF (4 мл), используя 2 М водный раствор NaOH (0,52 мл, 1,04 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-2-(2-(2-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (33f) (0,06 г, 53% выход), соль HCl, в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,73 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,62 (с, 3H), 8,46-8,32 (м, 2H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,32 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,84-4,70 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 1,60 (д, J=6,7 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,36; МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 432,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ 99,62%.



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (34f).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (34b).

Соединение 34b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1с) (400 мг, 1,77 ммоль) в диоксане (15 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34а) (1,093 г, 2,99 ммоль; CAS № 1360819-53-9), 3 М водный раствор трикалийфосфата (1,18 мл, 3,55 ммоль), трициклогексилфосфин (99 мг, 0,36 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (162 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (34b) (0,61 г, 83% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,29 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 4,50 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,26 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,47-1,30 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 415,3 (M+1); (ЭСИ-): 413,4 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с).

Соединение 34с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (34b) (0,6 г, 1,448 ммоль) в THF (15 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,122 г, 2,90 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с) (0,54 г, 97% выход) в виде бледно-оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,37 (с, 1H), 8,36 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,25 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 385,3 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (34d).

Соединение 34d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с) (250 мг, 0,647 ммоль) в DMF (4 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (125 мг, 0,7 ммоль), DIPEA (0,23 мл, 1,29 ммоль) и HATU (295 мг, 0,776 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (34d) (0,31 г, 87% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,40 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1H), 8,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,50 (дт, J=13,5, 6,3 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,32-7,21 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 570,4 (M+Na); (ЭСИ-): 546,5 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (34е).

Соединение 34е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

карбоксамидо)фенил)ацетата (34d) (200 мг, 0,365 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,281 мл, 3,65 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (34e) (0,16 г, 98% выход) в виде соли HCl;

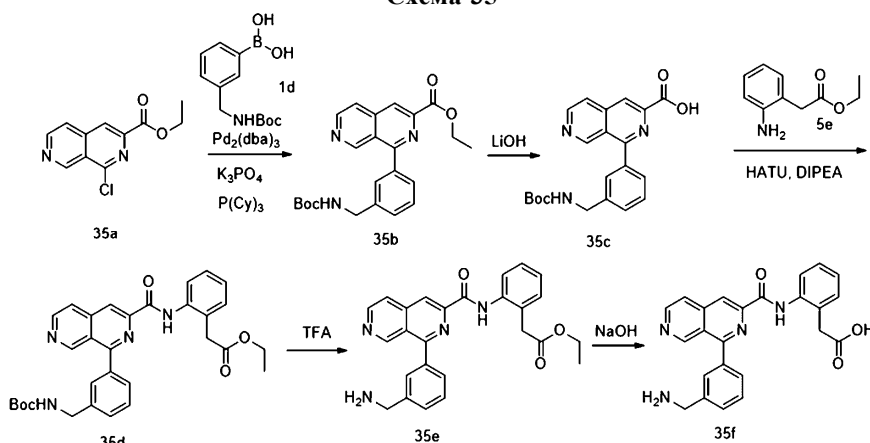
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,72 (с, 1H), 8,53-8,36 (м, 5H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,60 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 7,34-7,23 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,67; МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 482,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 98,75%

Стадия-5. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (34f).

Соединение 34f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (34e) (110 мг, 0,246 ммоль) в THF (4 мл), используя 2 М водный раствор NaOH (0,62 мл, 1,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 40%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (34f) (0,072 г, 70% выход) в виде соли HCl;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,75 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,57-8,34 (м, 5H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,32 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,76 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,66; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 418,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ 99,49%.

Схема-35



Получение 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (35f).

Стадия-1. Получение этил 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксилата (35b).

Соединение 35b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 1-хлор-2,7-нафтиридин-3-карбоксилата (35a) (1000 мг, 4,23 ммоль; CAS № 263881-19-2) в DMF (11 мл), используя 3-(трет-бутоксикарбониламино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (1,59 г, 6,34 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 2,82 мл, 8,45 ммоль), трициклогексилфосфин (355 мг, 1,27 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (387 мг, 0,42 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали гексанами/этилацетатом 0% до 100%] этил 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксилата (35b) (1,32 г, 77% выход) в виде масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,42 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,21 (дд, J=5,7, 1,0 Гц, 1H), 7,68-7,45 (м, 5H), 4,43 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40-1,28 (м, 12H).

Стадия-2. Получение 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35c).

Соединение 35c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксилата (35b) (1250 мг, 3,07 ммоль) в THF (20 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (220 мг, 9,2 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35c) (300 мг, 26%), который использовали как есть на следующей стадии;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,43 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H),

7,72-7,41 (м, 5H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35d).

Соединение 35d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35с) (300 мг, 0,79 ммоль) в DMF (4 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (248 мг, 1,38 ммоль), DIPEA (0,41 мл, 2,37 ммоль) и HATU (526 мг, 1,38 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35d) (300 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,90 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,21 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,87-3,73 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35е).

Соединение 35е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35d) (300 мг, 0,56 ммоль), используя TFA (0,43 мл, 5,55 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35е) (0,21 г, 86% выход) в виде желтого твердого вещества;

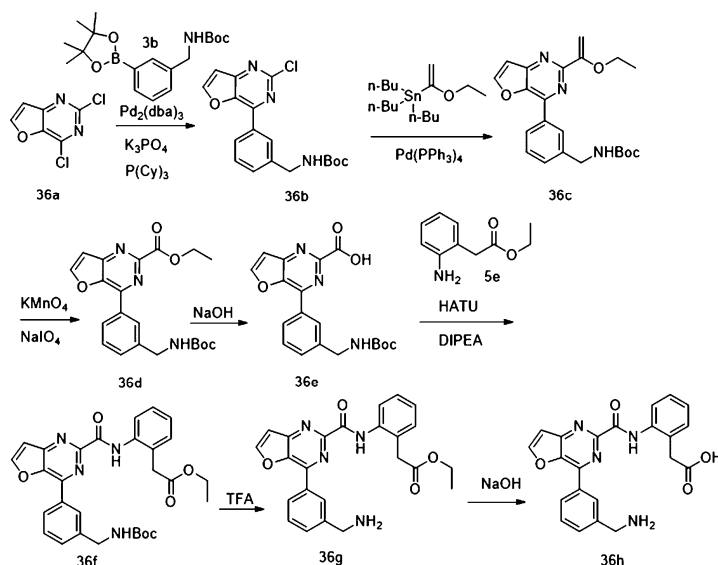
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J=8,3 Гц, 2H), 7,23 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 4,19 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,96-3,69 (м, 4H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 441,3 (M+1), 463,3 (M+Na); (ЭСИ-): 475,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,24%.

Стадия-5. Получение 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (35f).

Соединение 35f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (35е) (150 мг, 0,34 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (54 мг, 1,36 ммоль) в воде (2 мл) Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 100%] 2-(2-(1-(3-(аминометил)фенил)-2,7-нафтиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (35f) (0,12 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,71 (д, J=6,4 Гц, 3H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02-7,92 (м, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,28-7,13 (м, 1H), 4,20 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 413,3 (M+1), 435,3 (M+Na); (ЭСИ-): 411,4 (M-1), 447,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 94,81%.

Схема-36



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной

кислоты (36h).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36b).

Соединение 36b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидин (36a) (3 г, 15,87 ммоль; CAS № 956034-07-4) в диоксане (100 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (3,78 г, 11,34 ммоль), трикалийфосфат (8,31 мл, 24,94 ммоль, 3 М водный раствор) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (0,95 г, 3,38 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,04 г, 1,13 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание на масляной бане при 120°C в течение 1,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 70%] трет-бутил 3-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36b) (2,65 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,66-7,47 (м, 3H), 7,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 358,3 и 360,3 (M-1).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36c).

Соединение 36c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-хлорфуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36b) (2 г, 5,56 ммоль) в DMF (30 мл), используя 1-этоксивинил-три-н-бутилолово (2,46 мл, 7,23 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,64 г, 0,56 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 50%] трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36c) (1,80 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,66-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,99 (п, J=7,0 Гц, 2H), 1,55-1,24 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 396,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 430,4 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (36d).

Соединение 36d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (36c) (1,7 г, 4,30 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), используя раствор периодата натрия (1,839 г, 8,60 ммоль) в воде (10 мл) и KMnO₄ (0,41 г, 2,58 ммоль, и вторую порцию, составляющую 0,41 г, 2,58 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (36d) (0,55 г, 32% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ) 396,4 (M-1).

Стадия-4. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (36e).

Соединение 36e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксилата (36d) (0,35 г, 0,88 ммоль) в THF/MeOH (10 мл, 1:1), используя гидроксид натрия (0,14 г, 3,52 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (36e) (0,22 г, 68% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36-8,24 (м, 2H), 7,57 (дд, J=9,4, 6,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 368,3 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36f).

Соединение 36f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (36e) (0,2 г, 0,54 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (120 мг, 0,65 ммоль), DIPEA (0,19 мл, 1,08 ммоль) и NATU (250 мг, 0,65 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36f) (0,17 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 553,5 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36g).

Соединение 36g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36f) (170 мг, 0,32 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,25 мл, 3,2

ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36g) (0,12 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества;

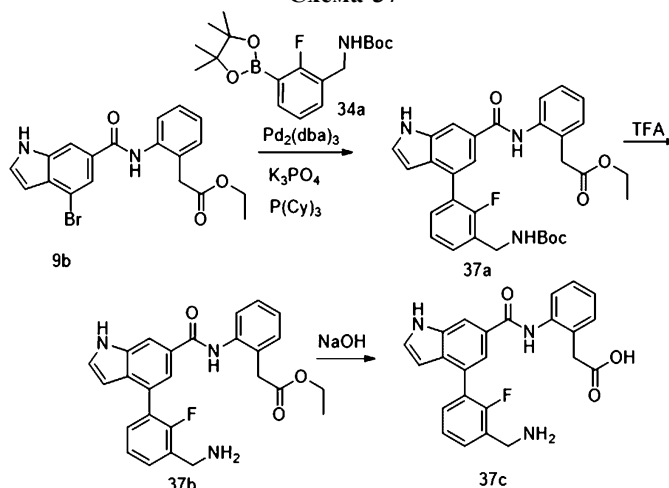
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,68 (с, 1H), 8,88-8,77 (м, 2H), 8,69 (с, 2H), 8,66-8,61 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 4,20 (к, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,3 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 97,05%.

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)-уксусной кислоты (36h).

Соединение 36h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (36g) (600 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор NaOH (20 мг, 0,56 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (36h) (0,03 г, 57% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 8,84 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,94-7,70 (м, 3H), 7,50 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,79 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Схема-37



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (37c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37a).

Соединение 37a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b) (0,23 г, 0,57 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет -бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34a) (200 мг, 0,57 ммоль), трикалийфосфат (0,42 мл, 1,25 ммоль, 3 М водный раствор) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (0,05 г, 0,06 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 г, 0,06 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание на масляной бане при 120°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 70%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37a) (0,21 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ЭСИ-): 544,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37b).

Соединение 37b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37a) (150 мг, 0,28 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,21 мл, 2,75 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37b) (0,09 г, 74% выход) в виде желтого твердого вещества;

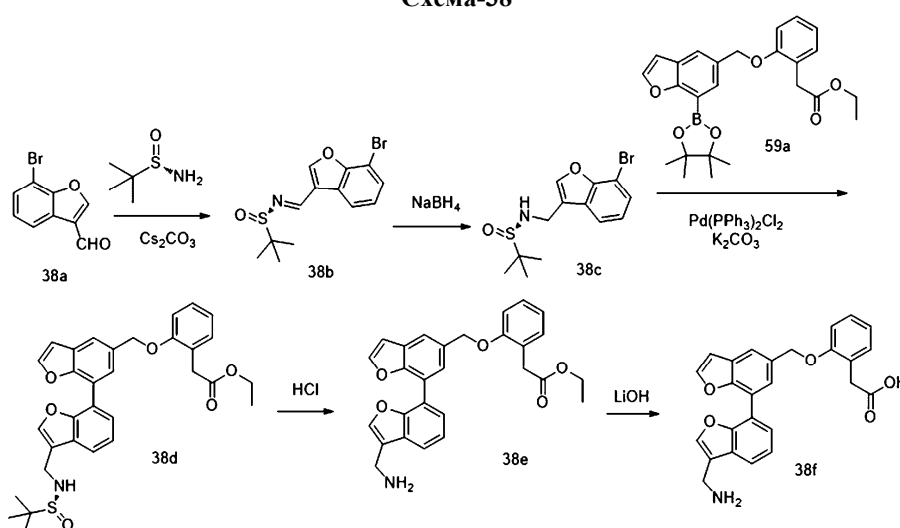
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,50 (с, 3H), 8,17-8,07 (м, 1H), 7,74-7,58 (м, 4H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 1H), 6,50-6,36 (м, 1H), 4,18 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,14-0,86 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,67; МС (ЭСИ+): 446,3 (M+1), 448,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 480,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 93,30%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (37с).

Соединение 37с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (37b) (80 мг, 0,17 ммоль) в MeOH/THF (5 мл, 1:1), используя раствор NaOH (30 мг, 0,67 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (37с) (0,04 г, 54% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,42 (с, 1H), 11,74 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,50 (с, 3H), 8,15 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,54-7,38 (м, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 6,45 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,68 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,51; МС (ЭСИ+): 418,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 97,67%.

Схема-38



Получение 2-(2-(3'-(аминометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (38f).

Стадия-1. Получение (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38b).

Соединение 38b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-220, из 7-бромбензофуран-3-карбальдегида (38a) (110 мг, 0,489 ммоль; CAS № 1368142-94-2) в DCM (20 мл), используя Cs_2CO_3 (381 мг, 1,169 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (119 мг, 0,982 ммоль). Это приводило к получению после обработки (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38b) (160 мг, 100% выход), который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 328,0 (M+1).

Стадия-2. Получение (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38с).

Соединение 38с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-220, из (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38b) (160 мг, 0,487 ммоль) в DCM (12 мл) и метаноле (4 мл), используя NaBH_4 (83 мг, 2,194 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 30-100% этилацетатом в гексанах) (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38с) (120 мг, 75% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,77 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,28 (дт, $J=5,6, 1,1$ Гц, 2H), 1,11 (с, 9H).

Стадия-3. Получение (S)-этил 2-(2-((3'-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38d).

Соединение 38d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (178 мг, 0,408 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (S)-N-((7-бромбензофуран-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (38с) (120 мг, 0,363 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (45 мг, 0,064 ммоль) и раствор K_2CO_3 (158 мг, 1,143 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали 30-100% гексанами в этилацетате) (S)-этил 2-(2-((3'-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38d) (189 мг, 83% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 560,0 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((3'-(аминометил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38e).

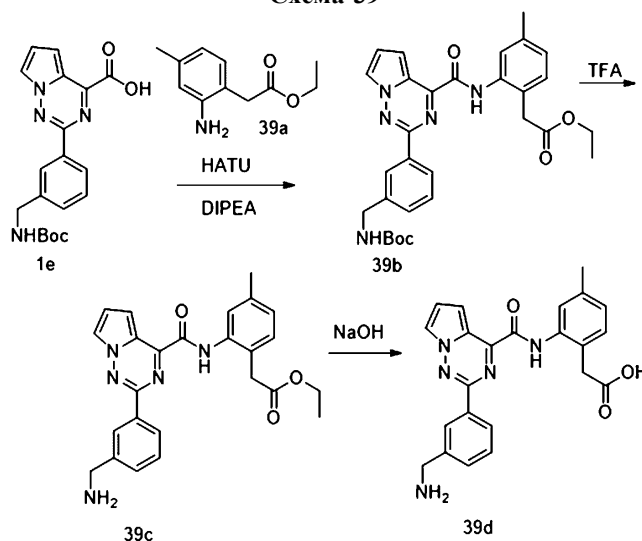
Соединение 38e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-220, из (S)-этил 2-(2-((3'-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38d) (182 мг, 0,325 ммоль) в метаноле (8 мл), используя хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,35 мл, 1,400 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали DMA80/DCM, от 0% до 80%) этил 2-(2-((3'-(аминометил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38e) (96 мг, 45% выход) в виде желтой пены. (ЭСИ+): 456,0 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((3'-(аминометил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (38f).

Соединение 38f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((3'-(аминометил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (38e) (94 мг, 0,206 ммоль) в THF/метаноле (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (84 мг, 2,0 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((3'-(аминометил)-[7,7'-дibenзофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (38f) (61 мг, 69% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=4,7, 3,0 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=9,4, 6,7 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,53 (с, 2H). МС (ЭСИ+): 427,9 (M+1); МС (ЭСИ-): 425,9 (M-1). ВЭЖХ: чистота 99,10%.

Схема-39



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (39d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39b).

Соединение 39b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (0,15 г, 0,41 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-амино-4-метилфенил)ацетат (39a) (118 мг, 0,611 ммоль, CAS № 1261742-93-1), DIPEA (0,213 мл, 1,22 ммоль) и HATU (186 мг, 0,489 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39b) (0,18 г, 81% выход) в виде оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,40-8,32 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 1H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 544,5 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39c).

Соединение 39с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39b) (180 мг, 0,33 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,255 мл, 3,31 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39с) (0,055 г, 38% выход), соль HCl, в виде твердого вещества.

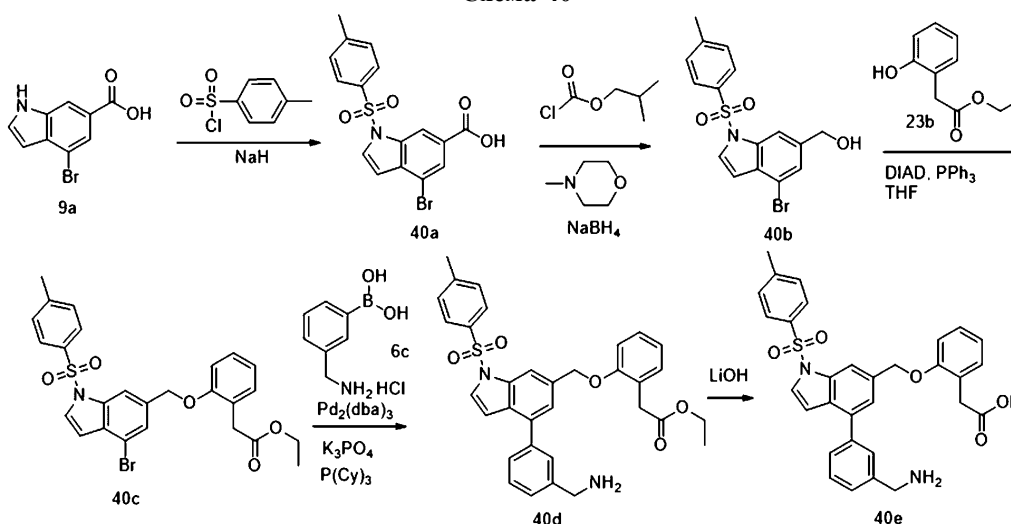
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,66-8,55 (м, 2H), 8,43-8,27 (м, 4H), 7,74-7,54 (м, 4H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 444,4 (M+1), МС (ЭСИ-) 478,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 94,27%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (39d).

Соединение 39d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (39с) (0,11 г, 0,248 ммоль) в THF (30 мл), используя гидроксид натрия (0,62 мл, 1,24 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (39d) (0,05 г, 48,5% выход), соль HCl, в виде твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,54 (дт, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 8,44-8,30 (м, 4H), 7,73-7,59 (м, 4H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,08 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,36 (с, 3H). МС (ЭСИ+) 416,3 (M+1), МС (ЭСИ-) 414,4 (M-1), 829,7 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 97,48%.

Схема-40



Получение 2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40e).

Стадия-1. Получение 4-бром-1-тозил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (40a).

К раствору 4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (9a) (1,5 г, 6,25 ммоль) в DMF (9,5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 0,625 г, 15,62 ммоль). Через 15 мин перемешивания при 0°C, добавляли тозил-Cl (1,43 г, 7,50 ммоль) порциями по 1 г при 0°C каждые 15 мин, и реакционную смесь медленно подогревали на ледяной бане до 10°C. Потом перемешивали в течение 2 ч, смесь сливали в H₂O и подкисляли 5 М HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 4-бром-1-тозил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (40a) (1,85 г, 4,69 ммоль, 75% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,42 (с, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,19 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,92-6,84 (м, 1H), 2,33 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-тозил-1H-индол-6-ил)метанола (40b).

Соединение 40b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-тозил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (40a) (1,5 г, 3,8 ммоль), используя N-метилморфолин (0,5 мл, 4,57 ммоль) в THF (30 мл), изобутилхлорформиат (0,6 мл, 4,57 ммоль) и NaBH₄ (0,43 г, 11,41 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки (4-бром-1-тозил-1H-индол-6-ил)метанола (40b) (1,2 г, 82% выход) в виде прозрачного масла, которое использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+) 402,1, 404,1 (M+Na), (ЭСИ-) 378,2, 380,2 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40с).

Соединение 40с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метанола (40b) (1,2 г, 3,16 ммоль) в THF (15 мл), используя трифенилфосфин (1,07 г, 4,1 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,739 г, 4,1 ммоль) и DIAD (0,83 г, 4,1 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40с) (0,4 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,81-6,69 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40d).

Соединение 40d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40с) (400 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (207 мг, 1,11 ммоль), трикалий-фосфат (1,3 М раствор, 0,42 мл, 1,25 ммоль), трициклогексилфосфин (62 мг, 0,22 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68 мг, 0,074 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40d) (48 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества;

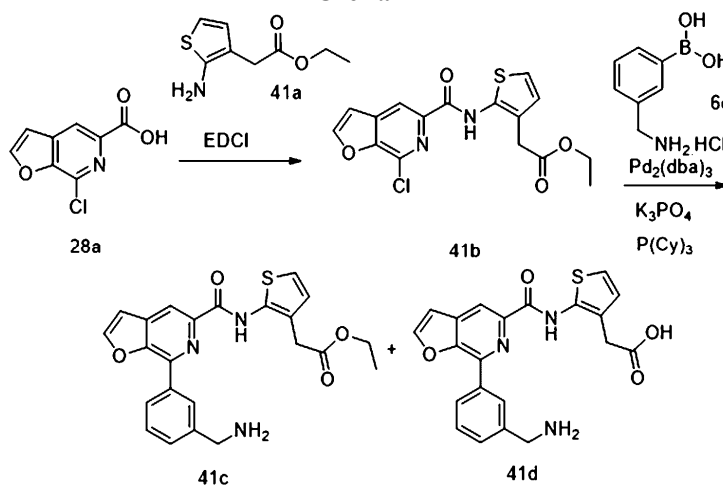
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,07 (с, 1H), 7,94-7,85 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,48 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 569,4 (M+1); 591,4 (M+Na); (ЭСИ-): 603,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 95,30%.

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40е).

Соединение 40е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40d) (150 мг, 0,26 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (11 мг, 0,26 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40е) (50 мг, 35% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,35 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,08 (с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,48 (м, 3H), 7,45 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,99 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 541,4 (M+1); 563,3 (M+Na); (ЭСИ-): 539,4 (M-1), 575,4 (M+Cl).

Схема-41



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (41d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-хлорфууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (41b).

Соединение 41b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-6, из 7-

хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (28a) (200 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (10 мл), используя этил 2-(2-аминотиофен-3-ил)ацетата (41a) (225 мг, 1,22 ммоль, CAS № 387390-67-2, полученный в соответствии с процедурой, описанной Adrian Liam и Haggis, William в междунар. заявке PCT, 2002002567, 10 января 2002 г.) и EDCI (233 мг, 1,22 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (41b) (320 мг, 0,877 ммоль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,58-8,45 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

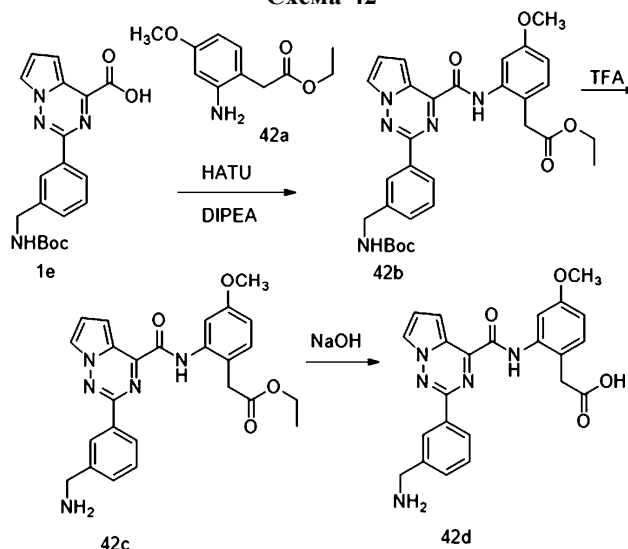
Стадия-2. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (41d).

Соединение 41d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (41b) (140 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (108 мг, 0,58 ммоль), триэтилфосфат (1,3 М раствор, 0,22 мл, 0,65 ммоль), трициклогексилфосфин (32 мг, 0,12 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (35 мг, 0,038 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 125°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (41с) (37 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,18 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,73 (с, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,57-8,43 (м, 5H, частично D₂O заменяемо), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,08 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 436,3 (M+1); (ЭСИ-): 470,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,86%. С последующим получением 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (41d) (19 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,84 (с, 1H, D₂O заменяемо), 11,28 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,73 (с, 1H), 8,65-8,57 (м, 1H), 8,56-8,37 (м, 5H, частично D₂O заменяемо), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,20 (к, J=5,7 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 408,3 (M+1); (ЭСИ-) 406,3 (M-1), 442,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,41%.

Схема-42



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (42d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42b).

Соединение 42b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (0,18 г, 0,49 ммоль) в DMF (4 мл), используя этил 2-(2-амино-4-метоксифенил)ацетат (42a) (123 мг, 0,586 ммоль, CAS № 138344-20-4), DIPEA (0,26 мл, 1,47 ммоль) и HATU (223 мг, 0,59 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-100% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42b) (0,19 г, 70% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,44 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,61-7,39 (м, 5H), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=4,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,87-3,71 (м, 5H), 1,41 (с, 9H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 560,4 (M+1), 582,4 (M+Na); (ЭСИ-): 558,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42с).

Соединение 42с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42b) (190 мг, 0,34 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,26 мл, 3,4 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42с) (0,05 г, 32,0% выход) в виде соли HCl;

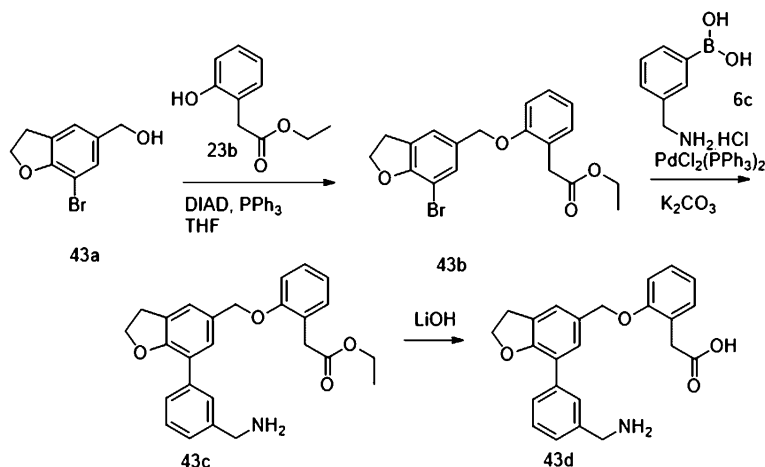
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,66-8,55 (м, 2H), 8,45-8,32 (м, 4H), 7,73-7,56 (м, 3H), 7,41 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=4,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,86-3,75 (м, 5H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 494,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 96,26%.

Стадия-3. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (42d).

Соединение 42d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)ацетата (42с) (0,11 г, 0,239 ммоль) в THF (2 мл) с использованием гидроксида натрия (0,24 мл, 0,48 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 40%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (42d) (0,045 г, 44% выход) в виде соли HCl;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,77 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,57-8,34 (м, 5H), 7,74-7,59 (м, 3H), 7,52 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 6,85 (дд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,73 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 430,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,05%.

Схема-43



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (43d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43b).

Соединение 43b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанола (43a) (200 мг, 0,87 ммоль; CAS № 501430-83-7) в THF (15 мл), используя трифенилфосфин (0,30 г, 1,135 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (205 мг, 1,14 ммоль) и DIAD (0,23 г, 1,14 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43b) (0,27 г, 78% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ-): 389,3, 391,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43с).

Соединение 43с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43b) (0,52 г, 1,33 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,37 г, 2,0 ммоль), раствор карбоната калия (0,55 г, 4,0 ммоль) в воде (2 мл), и PdCl₂(PPh₃)₂ (0,140 г, 0,2 ммоль) в атмосфере Ar при

нагревании при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43с) (0,23 г, 42% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

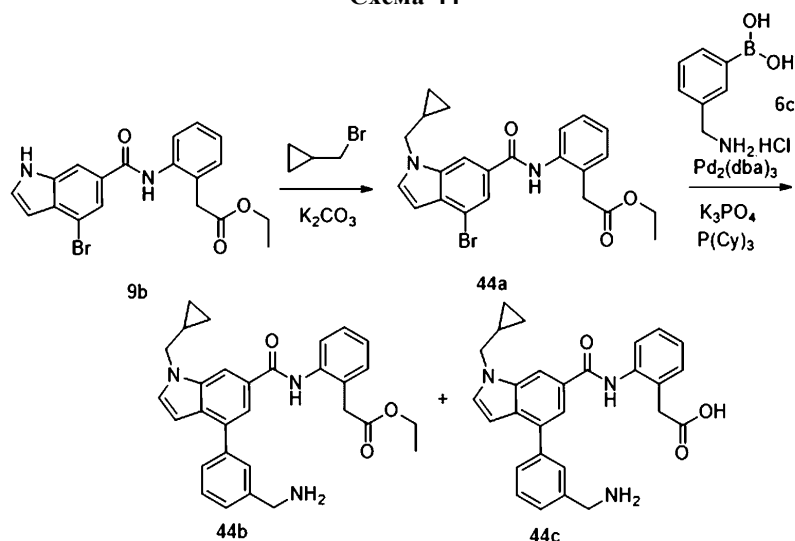
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (с, 3H), 7,79 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,31-7,18 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,25 (т, J=8,7 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 418,4 (M+1); (ЭСИ-) 416,4 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (43d).

Соединение 43d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (43с) (0,12 г, 0,29 ммоль) в THF/MeOH (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (60 мг, 1,44 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (43d) (40 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (с, 1H), 8,38 (с, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 3H), 7,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,60 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,07 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,25 (т, J=8,7 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 390,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 388,5 (M-1), 424,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 91,28%.

Схема-44



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (44с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (44а).

К раствору этил 2-(2-(4-бром-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (9b) (0,2 г, 0,50 ммоль) в DMF добавляли (бромметил)циклопропан (0,07 мл, 0,75 ммоль) и карбонат калия (0,14 г, 1,0 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (44а) (0,15 г, 64% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,47-7,19 (м, 4H), 6,50 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,15 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,32 (м, 1H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,58-0,31 (м, 4H). МС (ЭСИ+): 455,3 и 457,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (44с).

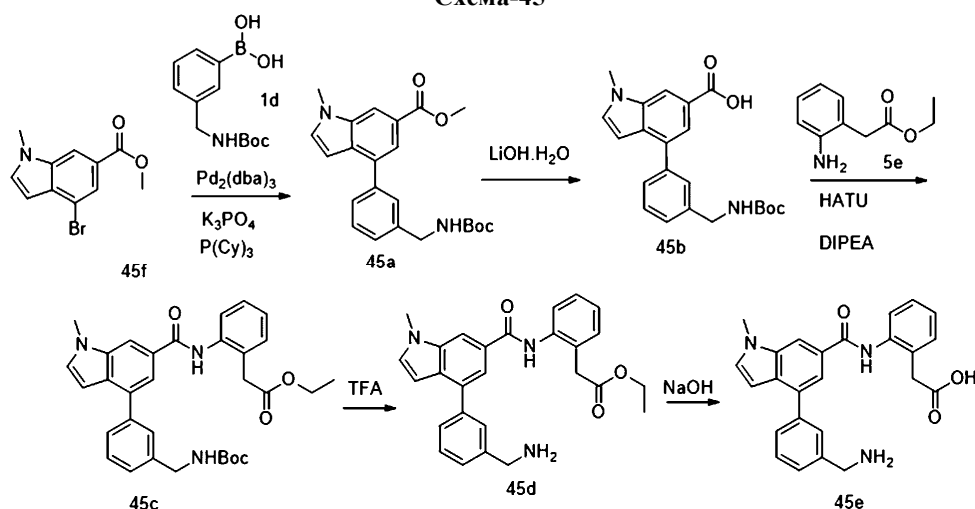
Соединение 44с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (44а) (140 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (90 мг, 0,46 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор) (0,71 мл, 0,92 ммоль), трициклогексилфосфин (30 мг, 0,09 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 125°C в течение 45 мин в мик-

роволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (44b) (0,06 г, 37% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,75 (д, $J=3,0$ Гц, 2H), 7,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,35 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,25 (тд, $J=7,2, 1,5$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,37 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,62-0,39 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 482,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 516,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 96,64%; с последующим получением 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (44с) (0,01 г, 7% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,37 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,25-4,09 (м, 4H), 3,69 (с, 2H), 1,48-1,29 (м, 1H), 0,60-0,37 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 454,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 452,4 (M-1), 488,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 97,36%.

Схема-45



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (45e).

Стадия-1. Получение метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (45a).

Соединение 45a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 4-бром-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (45f) (500 мг, 1,87 ммоль; CAS №: 1246867-53-7) в диоксане (11 мл), используя 3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (702 мг, 2,80 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 1,1 мл, 3,17 ммоль), трициклогексилфосфин (157 мг, 0,56 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (171 мг, 0,19 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 120°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом от 0% до 100%] метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (45a) (620 мг, 84% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 417,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (45b).

Соединение 45b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилата (45a) (600 мг, 1,52 ммоль) в THF/MeOH (15 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (383 мг, 9,13 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (45b) (500 мг, 86% выход) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,73 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,09 (с, 1H), 7,73 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,60-7,42 (м, 4H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45с).

Соединение 45с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-

((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (45b) (300 мг, 0,79 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (184 мг, 1,03 ммоль), DIPEA (0,28 мл, 1,58 ммоль) и HATU (360 мг, 0,79 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45c) (211 мг, 49% выход) в виде розового полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,11 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,54-7,40 (м, 3H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,64 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,98-3,88 (м, 5H), 3,77 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 564,5 (M+Na); (ЭСИ-): 540,5 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45d).

Соединение 45d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45c) (210 мг, 0,39 ммоль), используя TFA (0,3 мл, 3,88 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45d) (114 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества.

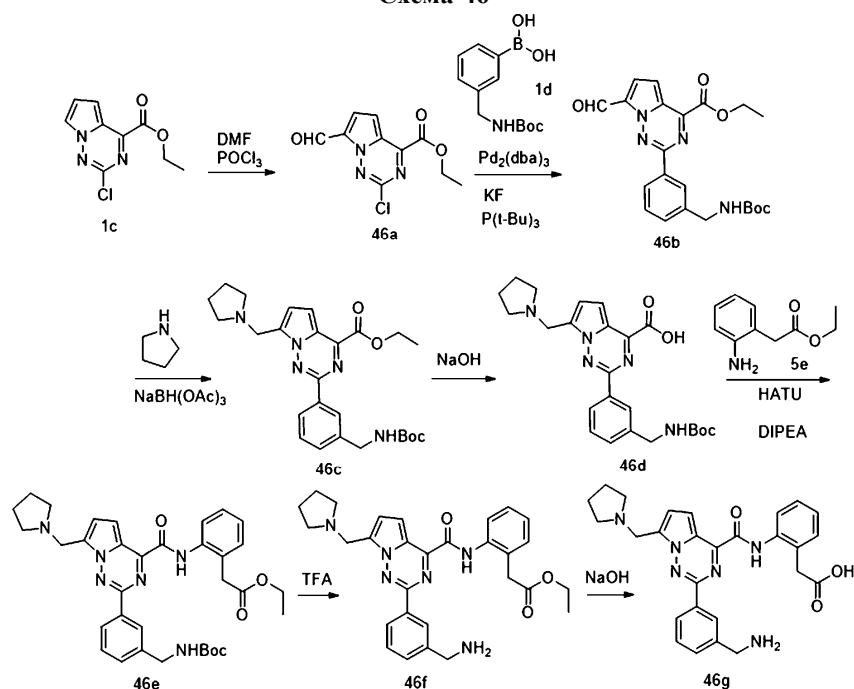
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,45 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,18 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,65 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,44 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,25 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,04-3,89 (м, 5H), 3,79 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)-уксусной кислоты (45e).

Соединение 45e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (45d) (65 мг, 0,15 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (35 мг, 0,88 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (45e) (29 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,10 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,43 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,18 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,65 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,22 (тд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,71 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 414,3 (M+1); 436,3 (M+Na); (ЭСИ-): 412,4 (M-1), 448,4 (M+Cl).

Схема-46



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (46g).

Стадия-1. Получение этил 2-хлор-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46a).

К POCl_3 (1,239 мл, 13,30 ммоль) в герметизированной пробирке, охлажденной ледяной водой, добавляли DMF (0,515 мл, 6,65 ммоль) и перемешивали пока реакционная смесь не стала однородной. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и добавляли этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилат (1с) (300 мг, 1,33 ммоль) и нагревали при 95°C в герметизированной пробирке в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в охлажденный на льду насыщ. водн. NaHCO_3 (60 мл), экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 9:1)] с получением этил 2-хлор-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46a) (224 мг, 66% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 7,78 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,50 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46b).

Соединение 46b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлор-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46a) (250 мг, 0,99 ммоль) в DMF (10 мл), используя 3-(((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (371 мг, 1,48 ммоль), фторид калия (189 мг, 3,25 ммоль), три-трет-бутилфосфин (1,281 мл, 1,28 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 мг, 0,099 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 120°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом 0% до 50%] этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46b) (339 мг, 81% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,62 (с, 1H), 8,34-8,27 (м, 2H), 7,73 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,41 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,54 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,26 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,49-1,39 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46с).

К раствору этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46b) (150 мг, 0,35 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли пирролидин (27,6 мг, 0,39 ммоль) и уксусную кислоту (0,020 мл, 0,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (90 мг, 0,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, разбавляли EtOAc , промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46с) (140 мг, 83% выход) в виде желтого полутвердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,41 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,51 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,25 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 2,64-2,55 (м, 4H), 1,75-1,63 (м, 4H), 1,50-1,29 (м, 12H); МС (ЭСИ+): 480,4 (M+1); 502,4 (M+Na); (ЭСИ-): 478,5 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (46d).

Соединение 46d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (46с) (140 мг, 1,52 ммоль) в THF/MeOH (10 мл), используя раствор гидроксида натрия (70 мг, 1,75 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки с последующей очисткой посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 100%] 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (46d) (60 мг, 46% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40-8,27 (м, 2H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,46-7,30 (м, 3H), 4,95 (с, 2H), 4,26 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,57-3,36 (м, 4H), 2,08-1,83 (м, 4H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 452,4 (M+1); 474,4 (M+Na); (ЭСИ-): 450,4 (M-1); 486,4 (M+Cl).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46е).

Соединение 46е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

карбоновой кислоты (46d) (56 мг, 0,12 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (29 мг, 0,16 ммоль), DIPEA (0,043 мл, 0,25 ммоль) и HATU (57 мг, 0,15 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46e) (53 мг, 70% выход) в виде розового полутвердого вещества; МС (ЭСИ+): 613,4 (M+1); 635,4 (M+Na); (ЭСИ-): 611,5 (M-1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46f).

Соединение 46f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46e) (53 мг, 0,086 ммоль), используя TFA (0,067 мл, 0,87 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46f) (27 мг, 61% выход) в виде желтого твердого вещества;

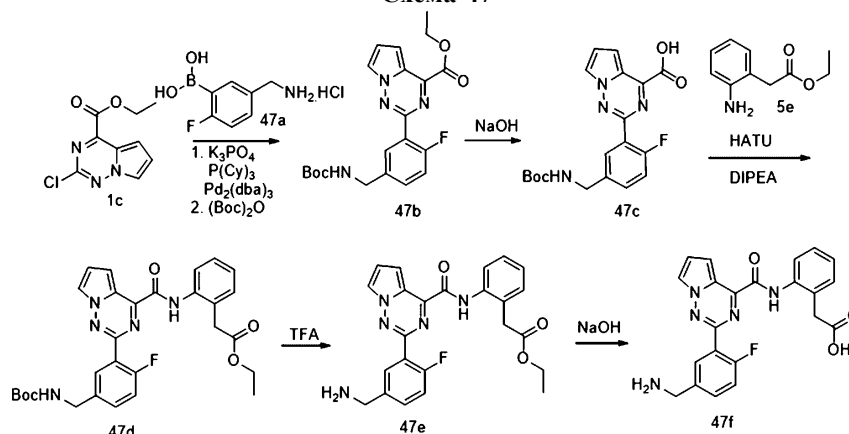
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,00 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,71 (д, J=7,6 Гц, 3H), 7,72 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,53 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,31 (тд, J=7,5, 7,1, 1,4 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,19 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,58-3,43 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 513,4 (M+1); 535,4 (M+Na).

Стадия-7. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (46g).

Соединение 46g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (46f) (25 мг, 0,049 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (12 мг, 0,29 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)-7-(пирролидин-1-илметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (46g) (11 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,81 (с, 1H, D₂O заменяемо), 11,09 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,94 (с, 1H), 8,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,80-8,60 (м, 4H, частично D₂O заменяемо), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,55 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 5,08 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,26-4,12 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,59-3,41 (м, 4H), 2,16-1,97 (м, 2H), 1,95-1,78 (м, 2H); МС (ЭСИ+) 485,4 (M+1); (ЭСИ-) 483,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ, 93,69%.

Схема-47



Получение 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (47f).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (47b).

К раствору этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c) (400 мг, 1,77 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли гидрохлорид (5-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (47a) (546 мг, 2,66 ммоль; CAS № 1072946-46-3), 3 M водн. трифосфат калия (1,182 мл, 3,55 ммоль), трициклогексилфосфин (99 мг, 0,355 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (162 мг, 0,177 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ag, затем нагревали при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). К двухфазному слою добавляли Boc-ангидрид (580 мг,

2,66 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические слои объединяли промывали водой, соевым раствором, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухого остатка. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексанах 0 до 60%] с получением этил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (47b) (0,32 г, 0,772 ммоль, 43,6% выход) в виде оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,49-7,24 (м, 4H), 4,50 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,19 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,44-1,33 (м, 12H); MS (ЭСИ+): 437,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (47с).

Соединение 47с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (47b) (0,32 г, 0,772 ммоль) в THF (10 мл), используя гидроксид натрия (0,772 мл, 1,544 ммоль, 2 М водный раствор). Это приводило к получению после обработки 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (47с) (0,29 г, 97% выход) в виде легкой оранжевой пены.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,43 (с, 1H), 8,36 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=7,5, 2,2 Гц, 1H), 7,53 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,24 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 4,19 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H); MS (ЭСИ-): 385,3 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47d).

Соединение 47d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (47с) (180 мг, 0,47 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (125 мг, 0,7 ммоль), DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) и HATU (213 мг, 0,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47d) (0,19 г, 75% выход) в виде оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,41 (дд, J=2,6, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,55-7,33 (м, 5H), 7,37-7,20 (м, 2H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 548,3 (M+1), 570,3 (M+Na); (ЭСИ-): 582,4 (M+Cl).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47е).

Соединение 47е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47d) (180 мг, 0,329 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,025 мл, 0,329 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47е) (0,045 г, 31% выход) в виде соли HCl;

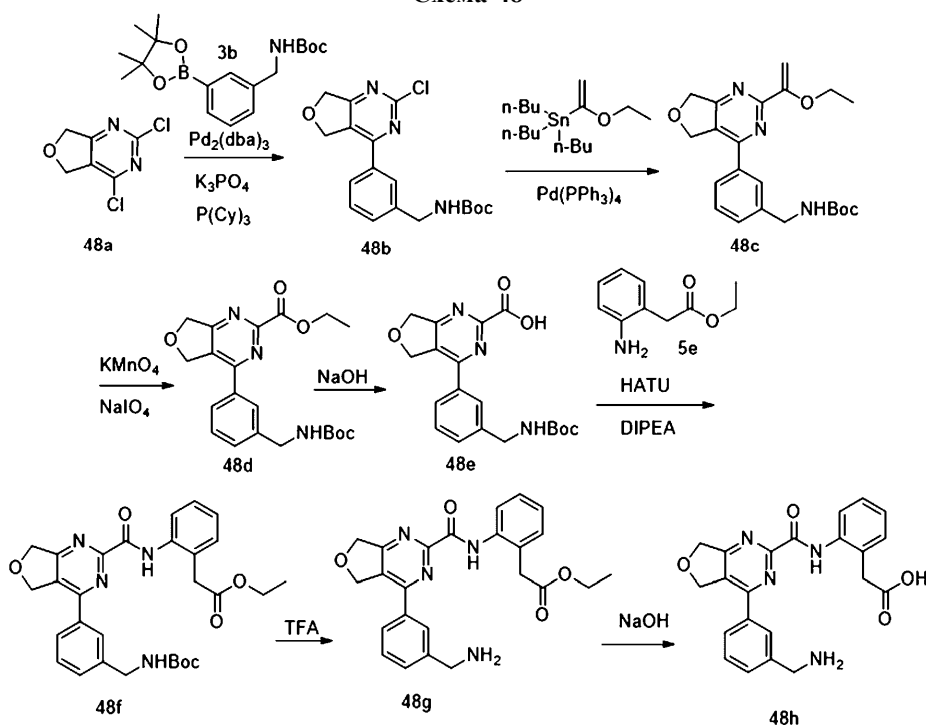
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,49-8,32 (м, 4H), 7,81-7,70 (м, 2H), 7,61 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -113,01; MS (ЭСИ+): 448,3 (M+1), MS (ЭСИ-): 482,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 94,88%.

Стадия-5. Получение 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (47f).

Соединение 47f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (47е) (110 мг, 0,246 ммоль) в THF (4 мл), используя 2 М водный раствор NaOH (0,246 мл, 0,492 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 40%] 2-(2-(2-(5-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (47f) (0,045 г, 44% выход) в виде соли HCl;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (с, 1H), 11,12-10,76 (м, 1H), 8,66-8,55 (м, 1H), 8,51-8,33 (м, 4H), 7,90-7,82 (м, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,63 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=11,1, 8,5 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,31 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,23-4,08 (м, 2H), 3,74 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,49; MS (ЭСИ+) 420,3 (M+1), MS (ЭСИ-) 418,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 97,95%.

Схема-48



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (48h).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48b).

Соединение 48b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2,4-дихлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидина (48a) (2 г, 10,47 ммоль; CAS № 848398-41-4) в диоксане (100 мл), используя трет-бутиля 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (2,49 г, 7,48 ммоль), трикалийфосфат (5,48 мл, 16,45 ммоль, 3 М водный раствор), трициклогексилфосфин (0,63 г, 2,24 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,69 г, 0,75 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание на масляной бане при 120°C в течение 1,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 70%] трет-бутил 3-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48b) (0,72 г, 27% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,59-7,44 (м, 3H), 5,40 (т, J=1,8 Гц, 2H), 5,02 (д, J=1,8 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H). МС (ЭСИ-): 360,4 и 362,3 (M-1).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48c).

Соединение 48c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-хлор-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48b) (0,7 г, 1,94 ммоль) в DMF (20 мл), используя 1-этоксивинил-три-н-бутилолово (0,86 мл, 2,52 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,22 г, 0,19 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 110°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 50%] трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48c) (0,51 г, 66% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 398,4 (M+1), 420,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 396,4 (M-1), 432,4 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксилата (48d).

Соединение 48d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из трет-бутил 3-(2-(1-этоксивинил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (48c) (0,5 г, 1,258 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), используя раствор периодата натрия (0,54 г, 2,52 ммоль) в воде (10 мл) и KMnO₄ (0,12 г, 0,76 ммоль, и вторую порцию, составляющую 0,12 г, 0,76 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофууро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксилата (48d) (0,28 г, 56% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 400,3 (M+1), 422,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 398,4 (M-1).

Стадия-4. Получение 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофууро[3,4-

d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (48e).

Соединение 48e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксилата (48d) (0,28 г, 0,70 ммоль) в THF/MeOH (5 мл, 1:1), используя гидроксид натрия (0,11 г, 2,80 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (48e) (0,16 г, 62% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,08 (д, J=1,8 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 370,3 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48f).

Соединение 48f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоновой кислоты (48e) (0,16 г, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (0,09 г, 0,52 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и HATU (0,20 г, 0,52 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48f) (0,17 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 555,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 531,6 (M-1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d] пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48g).

Соединение 48g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48f) (160 мг, 0,30 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,23 мл, 3,0 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48g) (0,11 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества;

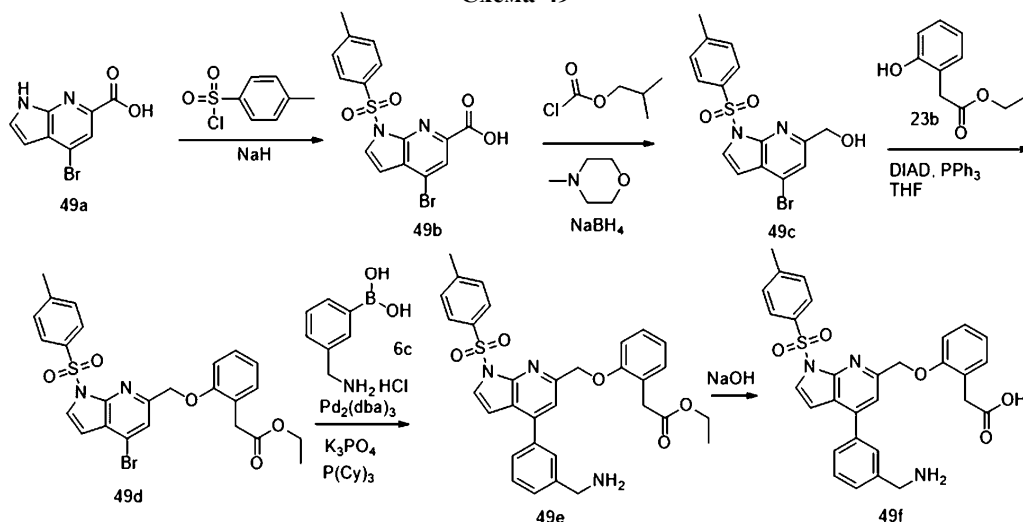
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,62 (с, 3H), 8,19 (м, 2H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,66 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,17 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na). Чистота после ВЭЖХ: 94,03%.

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (48h).

Соединение 48h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (48g) (50 мг, 0,116 ммоль) в MeOH/THF (5 мл, 1:1), используя раствор NaOH (18 мг, 0,462 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (48h) (0,016 г, 34% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,51 (с, 3H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=7,5, Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,5, Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,18 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 405,3 (M+1), 427,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 403,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 96,60%.

Схема-49



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (49f).

Стадия-1. Получение 4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (49b).

Соединение 49b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (49a) (0,7 г, 2,90 ммоль; CAS №: 1190321-81-3) в DMF (9,5 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 0,29 г, 7,26 ммоль) и тозил-Cl (0,66 г, 3,48 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (49b) (0,79 г, 69% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭСИ-): 393,2 и 395,1 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метанола (49c).

Соединение 49c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (49b) (0,6 г, 1,52 ммоль), используя N-метилморфолин (0,20 мл, 1,82 ммоль) в THF (30 мл), изобутилхлорформат (0,24 мл, 1,82 ммоль) и NaBH₄ (0,17 г, 4,55 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки (4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метанола (49c) (0,27 г, 49% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 382,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 415,2 и 417,2 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49d).

Соединение 49d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метанола (49c) (0,28 г, 0,73 ммоль) в THF (15 мл), используя трифенилфосфин (0,25 г, 0,96 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,17 г, 0,96 ммоль) и DIAD (0,19 мл, 0,96 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49d) (0,31 г, 78% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 543,1 и 545,2 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49e).

Соединение 49e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49d) (0,2 г, 0,368 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,103 г, 0,552 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,849 мл, 1,104 ммоль), трициклогексилфосфин (0,031 г, 0,11 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,034 г, 0,037 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49e) (0,152 г, 73% выход) в виде белого твердого вещества;

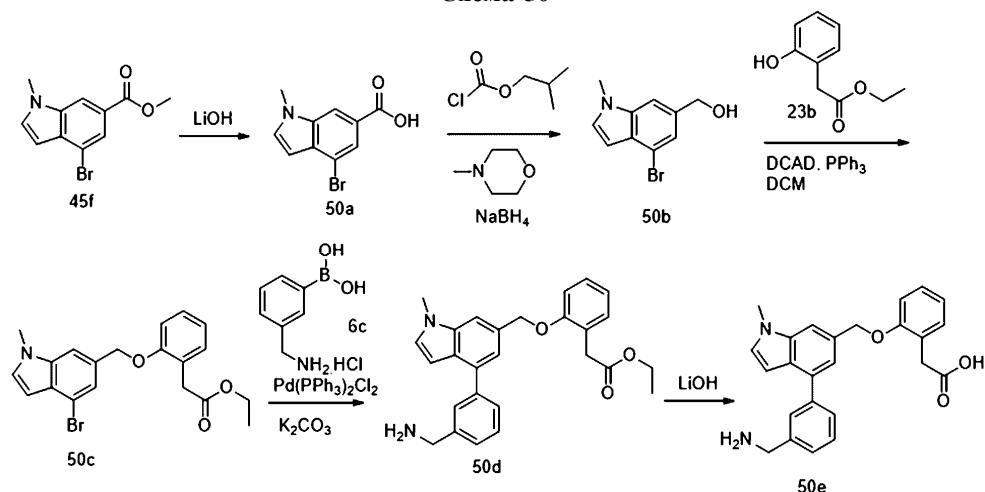
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 3H), 8,16-8,05 (м, 2H), 8,00 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,11 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,11 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 0,91 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 570,4 (M+1), 592,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 604,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 90,90%.

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (49f).

Соединение 49f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49e) (0,05 г, 0,088 ммоль) в MeOH/THF (5 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (4 мг, 0,088 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (49f) (0,01 г, 21% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29 (с, 1H), 8,47 (с, 3H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,00 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,70 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,35 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 542,3 (M+1), 564,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 576,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 88,38%.

Схема-50



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (50e).

Стадия-1. Получение 4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (50a).

Соединение 50a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоксилата (45f) (3 г, 11,19 ммоль) в THF/MeOH (30 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (2,82 г, 67,1 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (50a) (2,2 г, 77% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,52-6,42 (м, 1H), 3,89 (с, 3H). МС (ЭСИ-): 252,1 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метанола (50b).

Соединение 50b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (50a) (3,7 г, 14,56 ммоль), используя N-метилморфолин (1,92 мл, 17,47 ммоль) в THF (100 мл), изобутилхлорформат (2,30 мл, 17,47 ммоль) и NaBH₄ (1,65 г, 43,7 ммоль) в воде. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 100%] (4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метанола (50b) (2,1 г, 60% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41 (д, J=3,2 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,34 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,59 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50c).

Соединение 50c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метанола (50b) (1 г, 4,16 ммоль) в DCM (50 мл), используя трифенилфосфин (1,42 г, 5,41 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,98 г, 5,41 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 1,99 г, 5,41 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50c) (0,66 г, 39% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 424,2 и 426,1 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50d).

Соединение 50d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50c) (0,65 г, 1,62 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,45 г, 2,42 ммоль), K₂CO₃ (0,67 г,

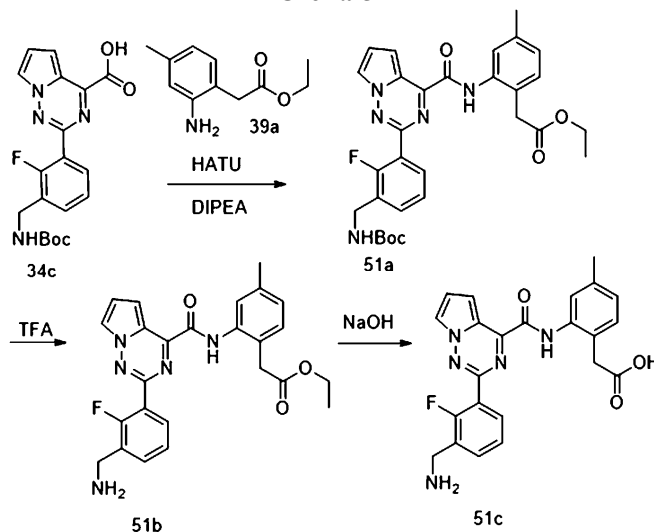
4,85 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,17 г, 0,24 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50d) (0,16 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (50e).

Соединение 50e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50d) (0,16 г, 0,373 ммоль) в THF/MeOH (8 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,078 г, 1,867 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (50e) (0,045 г, 30% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,45 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,64 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,50%.

Схема-51



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (51c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51a).

Соединение 51a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с) (0,1 г, 0,259 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-амино-4-метилфенил)ацетат (39a) (118 мг, 0,611 ммоль), DIPEA (0,136 мл, 0,776 ммоль) и HATU (118 мг, 0,311 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51a) (0,1 г, 69% выход) в виде оранжевой пены; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,26-8,17 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,07 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51b).

Соединение 51b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51a) (0,1 г, 0,178 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,137 мл, 1,78 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51b) (0,028 г, 34% выход) в виде соли HCl;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,52-8,32 (м, 5H), 7,75 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м,

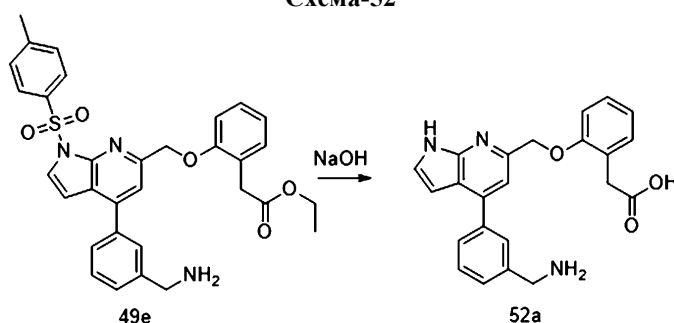
2H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,69; МС (ЭСИ+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 460,4 (M-1), 496,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 99,65%

Стадия-3. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (51с).

Соединение 51с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (51b) (0,07 г, 0,152 ммоль) в THF (4 мл), используя гидроксид натрия (0,152 мл, 0,303 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (51с) (0,025 г, 38,0% выход) в виде соли HCl;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,52-8,31 (м, 4H), 7,81-7,67 (м, 3H), 7,63 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,35 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,59; МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 432,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ 97,76%.

Схема-52

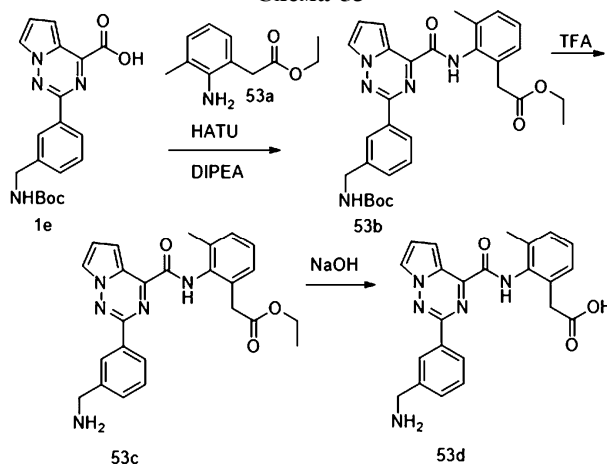


Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (52a).

Соединение 52a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49e) (0,04 г, 0,070 ммоль) в THF (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,028 г, 0,702 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (52a) (0,012 г, 44% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,36 (с, 3H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (дт, J=6,9, 1,9 Гц, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 386,4 (M-1), 422,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 91,49%.

Схема-53



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (53d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53b).

Соединение 53b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (0,18 г, 0,489 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-амино-3-метилфенил)ацетат (53a) (113 мг, 0,586 ммоль, CAS № 1261751-05-6), DIPEA (0,256 мл, 1,466 ммоль) и HATU (223 мг, 0,586 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53b) (0,21 г, 79% выход) в виде оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,56-7,47 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 4H), 4,26 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53c).

Соединение 53c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53b) (200 мг, 0,368 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,283 мл, 3,68 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53c) (0,035 г, 22% выход) в виде соли HCl;

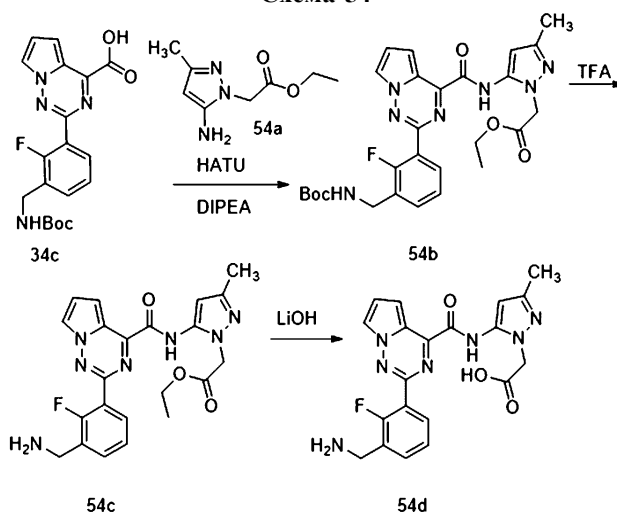
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,67-8,60 (м, 1H), 8,47 (с, 4H), 8,36 (дт, J=2,9, 1,5 Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,54 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 0,93-0,84 (м, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (53d).

Соединение 53d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (53c) (0,12 г, 0,271 ммоль) в THF (4 мл) с использованием гидроксида натрия (0,135 мл, 0,271 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (53d) (0,07 г, 0,168 ммоль, 62,3% выход) в виде соли HCl;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,42 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 8,67-8,56 (м, 2H), 8,44-8,28 (м, 4H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,55 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 4H), 4,23-4,13 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,29 (с, 3H). MS (ЭСИ+) 416,3 (M+1), MS (ЭСИ-) 414,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ 98,00%.

Схема-54



Получение 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (54d).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54b).

Соединение 54b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34c) (150 мг, 0,388 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетат (54a) (75 мг, 0,388 ммоль; CAS № 956440-82-7), DIPEA (0,203 мл, 1,165 ммоль) и HATU (221 мг, 0,582 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на

колонке [силикагель (12 г), элюировали DCM/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(5-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54b) (0,19 г, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,85 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,26-8,15 (м, 1H), 7,57-7,42 (м, 3H), 7,36 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,28 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,08 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,11 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -119,39; МС (ЭСИ+) 552,3 (M+1); (ЭСИ-) 550,4 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54с).

Соединение 54с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(5-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54b) (0,18 г, 0,326 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (1,01 мл, 13,05 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DCM/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54с) (0,14 г, 95% выход) в виде желтого твердого вещества;

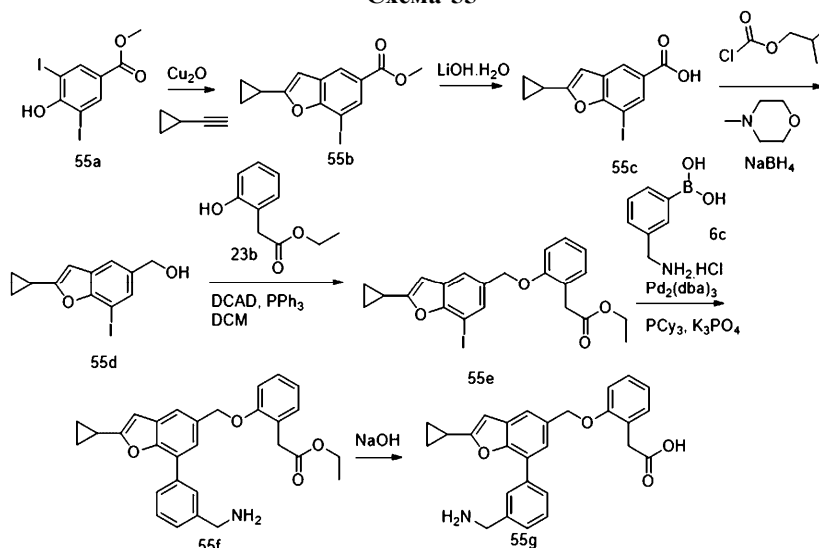
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 8,38 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 3H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,32 (дд, $J=4,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,09 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,11 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,54; МС (ЭСИ+): 452,3 (M+1), 474,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 450,4 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (54d).

Соединение 54d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (54с) (0,129 г, 0,286 ммоль) в THF/MeOH (20 мл, 1:1), используя моногидрат гидроксида лития (73,4 мг, 1,714 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(5-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (54d) (47 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,80 (с, 3H), 8,49-8,39 (м, 1H), 8,16 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,43 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=4,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 2,15 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115,10; МС (ЭСИ-): 422,4 (M-1).

Схема-55



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (55g).

Стадия-1. Получение метил 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (55b).

К раствору метил 4-гидрокси-3,5-дидиодобензоата (55a) (3 г, 7,43 ммоль, CAS № 3337-66-4) в пиридине (10 мл) добавляли этинилциклопропан (0,49 г, 7,43 ммоль, CAS № 6746-94-7) и оксид меди(I) (0,53 г, 3,71 ммоль). Смесь дегазировали, заполняли Ar, перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и нагревали при 125°C в течение 3 ч в герметизированной колбе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали 1N водн. HCl (4×100 мл), водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный

остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] с получением метил 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (55b) (1,6 г, 63% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,11-1,03 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 365,1 (M+Na); (ЭСИ-): 341,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоновой кислоты (55с).

Соединение 55с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (55b) (1,3 г, 3,80 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,32 г, 7,60 ммоль) в воде (2 мл) Это приводило к получению после обработки 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоновой кислоты (55с) (1,19 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,06 (с, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,06 (дт, J=8,3, 3,1 Гц, 2H), 0,97-0,87 (м, 2H).

Стадия-3. Получение (2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (55d).

Соединение 55d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоновой кислоты (55с) (1,16 г, 3,54 ммоль), используя N-метилморфолин (0,47 мл, 4,2 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформиат (0,56 мл, 4,24 ммоль) и NaBH₄ (0,40 г, 10,61 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] (2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (55d) (1,02 г, 92% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,25 (т, J=5,8 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,19-2,07 (м, 1H), 1,09-0,98 (м, 2H), 0,93-0,85 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 337,3 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55е).

Соединение 55е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (55d) (850 мг, 2,71 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (781 мг, 2,98 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (536 мг, 2,98 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 1093 мг, 2,98 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55е) (800 мг, 62% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (дт, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,23-2,05 (м, 1H), 1,14-0,98 (м, 5H), 0,96-0,83 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 499,1 (M+Na); (ЭСИ-): 475,3 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55f).

Соединение 55f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55е) (250 мг, 0,53 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (148 мг, 0,787 ммоль), трикалийфосфат (3 M водный раствор, 0,30 мл, 0,89 ммоль), трициклогексилфосфин (44,2 мг, 0,16 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (48 мг, 0,052 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1, об./об.) в гексане от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55f) (120 мг, 32% выход) в виде свободного основания. 70 мг свободного основания очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55f) (25 мг, 30% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,95 (с, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,66-7,45 (м, 5H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,22-2,09 (м, 1H), 1,07-0,96 (м, 5H), 0,96-0,90 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 456,3 (M+1); (ЭСИ-): 490,3 (M+Cl).

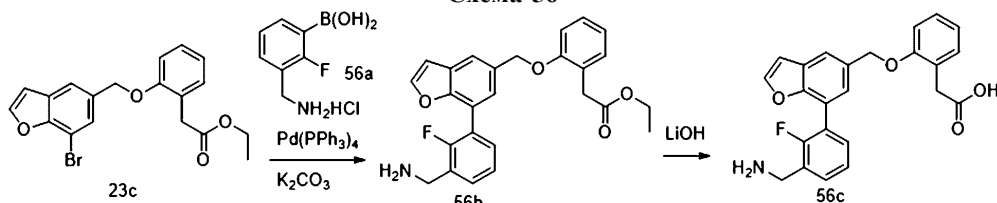
Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (55g).

Соединение 55g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55f) (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (21,9 мг, 0,55 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (55g) (21 мг,

45% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,43 (с, 2H, D $_2$ O заменяемо), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,10-0,97 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 428,3 (M+1); 450,4 (M+Na); (ЭСИ-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Схема-56



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (56с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (56b).

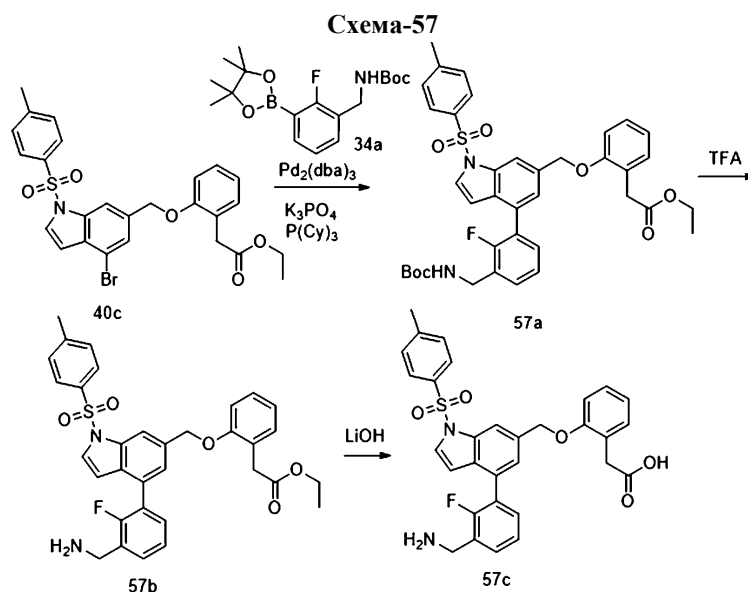
Соединение 56b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (250 мг, 0,64 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (198 мг, 0,96 ммоль; CAS № 1072946-44-1), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (148 мг, 0,128 ммоль), карбонат калия (266 мг, 1,93 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 150°C в течение 55 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1, об./об.) в гексане от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (56b) (125 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,52; МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (56с).

Соединение 56с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (56b) (65 мг, 0,15 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (25,2 мг, 0,60 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (56с) (26 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,13-8,08 (м, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 406,3 (M+1); 428,3 (M+Na); (ЭСИ-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (57с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57а).

Соединение 57а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40с) (500 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34а) (0,49 г, 1,38 ммоль), 3 М водный раствор трикалийфосфата (0,52 мл, 1,57 ммоль), трициклогексилфосфин (78 мг, 0,277 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (80 мг, 0,09 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57а) (0,36 г, 57% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 709,4 (M+Na), МС (ЭСИ-): 685,4 (M-1), 721,5 (M+Cl).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57b).

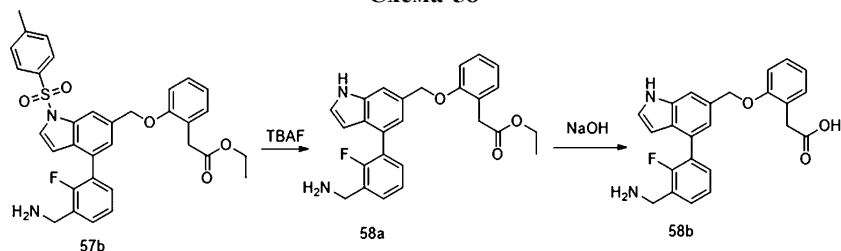
Соединение 57b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57а) (0,35 г, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,39 мл, 5,1 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57b) (0,15 г, 50% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 587,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 621,4 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (57с).

Соединение 57с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57b) (100 мг, 0,17 ммоль) в MeOH/THF (10 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (40 мг, 1,02 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (57с) (0,02 г, 16% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 3H), 8,13 (м, 2H), 8,00-7,86 (м, 3H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,82-6,68 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,11 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,79; МС (ЭСИ+): 559,2 (M+1), 581,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 557,4 (M-1).

Схема-58



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (58b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (58a).

К раствору этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (57b) (0,31 г, 0,53 ммоль) в THF (5 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (1,38 г, 5,28 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в THF в течение 6 ч охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (60 мл), промывали водой (3×), солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (58a) (0,12 г, 53% выход) в виде фиолетового твердого вещества;

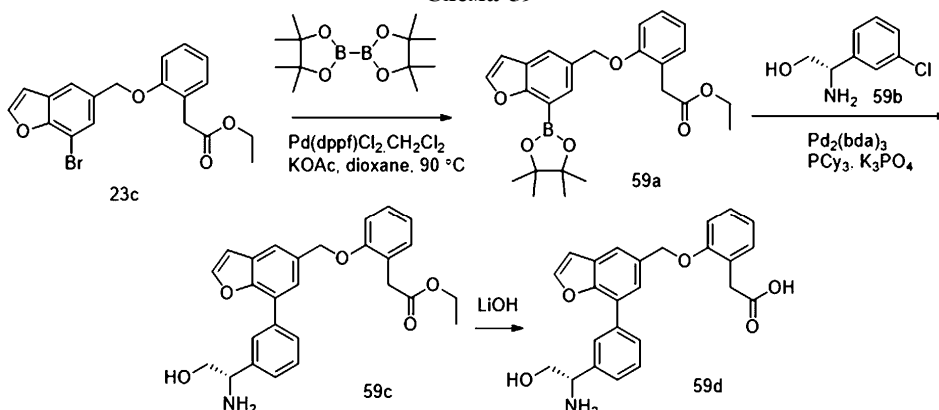
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,52 (уш. с, 3H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,36 (т, J=2,6 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,80; МС (ЭСИ+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 467,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 92,85%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (58b).

Соединение 58b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (58a) (30 мг, 0,07 ммоль) в MeOH/THF (5 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (10 мг, 0,28 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (58b) (0,01 г, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,1082 (уш. с, 1H); 11,31 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,50-7,33 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,65; МС (ЭСИ+) 405,3 (M+1), 427,2 (M+Na); МС (ЭСИ-): 439,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 94,55%.

Схема-59



Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (59d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a).

К дегазированному раствору этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (8,9 г, 22,87 ммоль), бис(пинаколато)дибора (8,71 г, 34,3 ммоль, CAS №: 73183-34-3) и ацетата калия (6,73 г, 68,6 ммоль) в безводном диоксане (150 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,87 г, 2,29 ммоль). Полученную смесь дегазировали, заполняли Ag и перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем реакционную

смесь разбавляли EtOAc (400 мл) и промывали водой (100 мл). Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] с получением этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (9 г, 90% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59c).

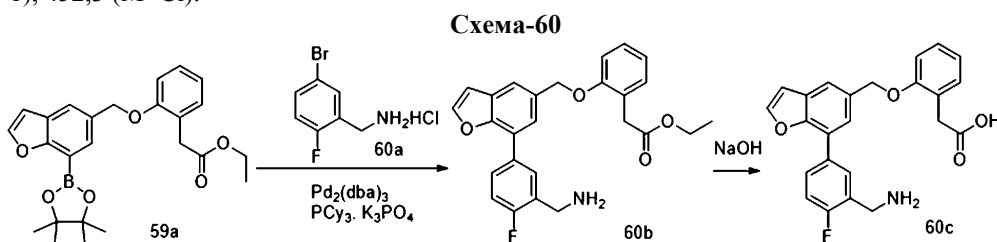
Соединение 59c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (450 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)этанол (59b) (301 мг, 1,75 ммоль; CAS № 663611-73-2), трикалийфосфат (3 М водн., 0,58 мл, 1,75 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,31 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (94 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59c) (253 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=6,9, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,54 (м, 3H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,66 (т, J=5,0 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 5,26 (с, 2H), 4,38 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 446,3 (M+1); 468,4 (M+Na); (ЭСИ-): 480,3 (M+Cl).

Стадия-3. Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (59d).

Соединение 59d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59c) (96 мг, 0,22 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (36 мг, 0,86 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (59d) (65 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,59 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,97-6,78 (м, 1H), 5,62 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 5,28 (с, 2H), 4,46-4,33 (м, 1H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,3 (M+1); 440,3 (M+Na); (ЭСИ-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (60c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (60b).

Соединение 60b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (S)-2-(3-(аминометил)-4-фторфенил)этанол гидрохлорид (60a) (248 мг, 1,03 ммоль, CAS № 202865-69-8), трикалийфосфат (3 М водн., 0,85 мл, 2,54 ммоль), трициклогексилфосфин (58 мг, 0,21 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,069 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), EtOAc в гексане от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (60b)

(165 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества;

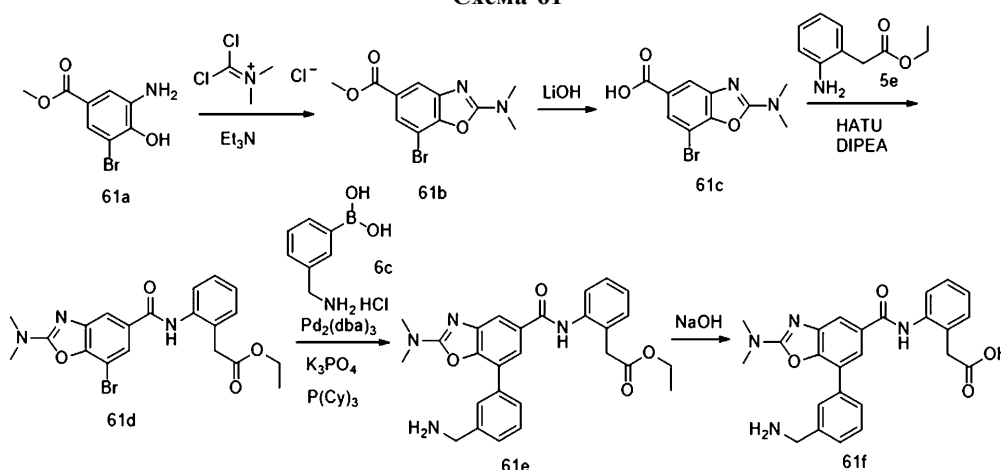
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,16-8,07 (м, 2H), 8,03-7,92 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,52-7,41 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -117,93; МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1); 476,4 (M+Na); (ЭСИ-): 468,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (60с).

Соединение 60с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (60b) (65 мг, 0,15 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (24 мг, 0,6 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-4-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (60с) (36 мг, 59% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,18-8,10 (м, 2H), 8,05-7,96 (м, 1H), 7,77 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -118,03; МС (ЭСИ+): 406,3 (M+1); (ЭСИ-): 404,3 (M-1); 440,3 (M+Cl).

Схема-61



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (61f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (61b).

К раствору метил 3-амино-5-бром-4-гидроксибензоата (61a) (0,2 г, 0,81 ммоль; CAS № 260249-10-3) в DCM (10 мл) добавляли хлорид N -(дихлорметил)- N -метилметанаминия (0,26 г, 1,63 ммоль) и триэтиламин (0,34 мл, 2,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOAc , промывали водой, сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением метил 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (61b) (0,22 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,15 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 299,1 и 301,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (61с).

Соединение 61с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксилата (61b) (220 мг, 0,735 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,185 г, 4,41 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (61с) (0,18 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,14 (с, 1H), 7,73 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,16 (с, 6H); МС (ЭСИ-): 283,1 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61d).

Соединение 61d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (61с) (180 мг, 0,76 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (0,14 г, 0,76 ммоль), HATU (0,29 г, 0,76 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,26 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61d) (0,17 г, 60% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ⁺): 444,3 и 446,2 (M-1), 482,2 и 484,1 (M+Cl).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61e).

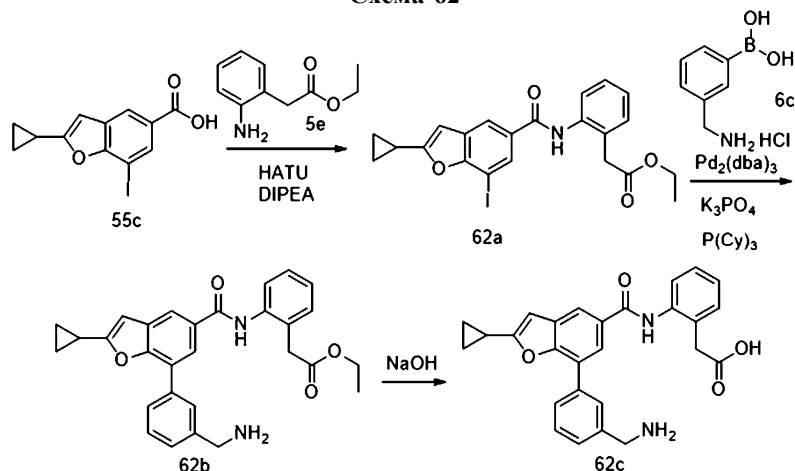
Соединение 61e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61d) (90 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (60 мг, 0,3 ммоль), трикалийфосфат (3 М водн., 0,2 мл, 0,61 ммоль), трициклогексилфосфин (20 мг, 0,06 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61e) (0,03 г, 30% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ⁺): 473,3 (M+1), МС (ЭСИ⁻): 471,4 (M-1).

Стадия-5. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (61f).

Соединение 61f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (61e) (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (7 мг, 0,17 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-(диметиламино)бензо[d]оксазол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (61f) (0,01 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (с, 1H), 8,60 (с, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,3, 2,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 4,14 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,21 (с, 6H); МС (ЭСИ⁺): 445,3 (M+1), 467,3 (M+Na); МС (ЭСИ⁻): 443,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,13%.

Схема-62



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (62с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62a).

Соединение 62a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоновой кислоты (55с) (185 мг, 0,56 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (121 мг, 0,68 ммоль), HATU (257 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,13 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62a) (145 мг, 53% выход) в виде полутвердого вещества; МС (ЭСИ⁺): 490,2 (M+1); 512,2 (M+Na); (ЭСИ⁻): 488,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62b).

Соединение 62b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(2-циклопропил-7-иодобензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62a) (160 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (92 мг, 0,49 ммоль), трикалийфосфат (3 М водн., 0,40 мл, 1,21 ммоль), трициклогексилфосфин (28 мг, 0,098 ммоль) и

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62b) (86 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества;

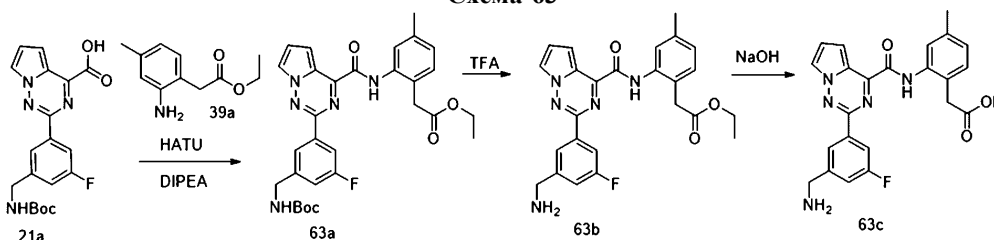
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,12 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,44 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,15-8,11 (м, 1H), 8,11-8,07 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,28-2,16 (м, 1H), 1,12-1,03 (м, 2H), 1,03-0,93 (м, 5H); МС (ЭСИ+): 469,3 (M+1); (ЭСИ-): 503,4 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (62с).

Соединение 62с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (62b) (53 мг, 0,11 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (18 мг, 0,45 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (62с) (15 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,37 (с, 1H, D_2O заменяемо), 10,17 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,41 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,22 (тд, $J=7,4, 1,4$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,28-2,13 (м, 1H), 1,11-1,01 (м, 2H), 1,01-0,92 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 441,3 (M+1); 463,3 (M+Na); (ЭСИ-): 439,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,99%.

Схема-63



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (63с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63а).

Соединение 63а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (21а) (0,15 г, 0,388 ммоль) в DMF (3 мл), используя этил 2-(2-амино-4-метилфенил)ацетат (39а) (90 мг, 0,466 ммоль), DIPEA (0,20 мл, 1,165 ммоль) и HATU (0,177 г, 0,466 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63а) (0,17 г, 78% выход) в виде оранжевой пены;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,13-7,06 (м, 1H), 4,27 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -113,24; МС (ЭСИ+): 562,4 (M+1), 584,3 (M+Na), (ЭСИ-): 560,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63b).

Соединение 63b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63а) (0,17 г, 0,303 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,02 мл, 0,30 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63b) (0,036 г, 26% выход) в виде соли HCl;

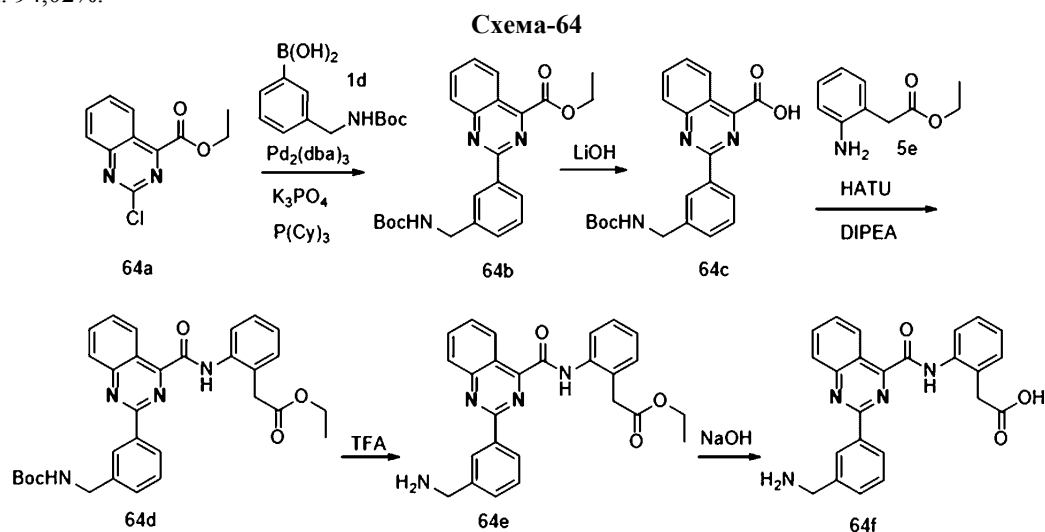
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,58-8,47 (м, 1H), 8,45-8,34 (м, 2H), 8,27 (с, 3H), 7,63 (дд, $J=4,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,11 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -112,48; МС

(ЭСИ+): 462,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 496,3 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (63с).

Соединение 63с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)ацетата (63b) (0,08 г, 0,173 ммоль) в THF (2 мл), используя гидроксид натрия (0,173 мл, 0,347 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)-5-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)-4-метилфенил)уксусной кислоты (63с) (0,026 г, 35% выход) в виде соли HCl;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,64 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,51-8,35 (м, 6H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,09 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 4,26-4,15 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,36 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,08; МС (ЭСИ+) 434,3 (M+1); МС (ЭСИ-) 432,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 94,02%.



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (64f).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксилата (64b).

Соединение 64b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-хлорхиназолин-4-карбоксилата (64a) (0,4 г, 1,69 ммоль; CAS № 1092352-52-7) в диоксане (5 мл), используя 3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (0,64 г, 2,54 ммоль), трикалий-фосфат (3 М водн., 0,96 мл, 2,87 ммоль), трициклогексилфосфин 100 мг, 0,34 ммоль и Pd₂(dba)₃ (90 мг, 0,09 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксилата (64b) (0,6 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 430,3 (M+Na), МС (ЭСИ-): 406,4 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоновой кислоты (64с).

Соединение 64с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксилата (64b) (0,6 г, 1,47 ммоль) в THF/MeOH (5 мл), используя гидроксид лития (0,35 г, 14,73 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоновой кислоты (64с) (0,44 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 14,56 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,80 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 378,4 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64d).

Соединение 64d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоновой кислоты (64с) (0,2 г, 0,53 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (0,11 г, 0,63 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,05

ммоль) и НАТУ (0,24 г, 0,63 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64d) (0,26 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 541,4 (M-1); МС (ЭСИ-): 539,5 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64e).

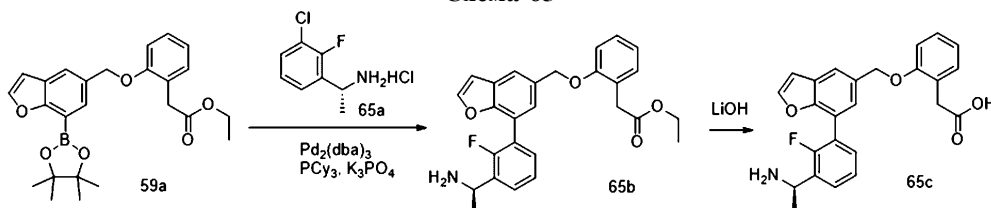
Соединение 64e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64d) (0,13 г, 0,24 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,19 мл, 2,41 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенной хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64e) (0,1 г, 94% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 441,4 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (64f).

Соединение 64f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (64e) (100 мг, 0,227 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор NaOH ((0,036 г, 0,908 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 40%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)хиназолин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (64f) (0,042 г, 45% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (д, J=2,9 Гц, 1H), 9,07-8,94 (м, 1H), 8,82 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,54 (с, 3H), 8,24-8,08 (м, 2H), 7,84 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,67 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 413,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 411,3 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 96,86%.

Схема-65



Получение (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (65c).

Стадия-1. Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (65b).

Соединение 65b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамингидрохлорид (65a) (289 мг, 1,38 ммоль, CAS № 1253792-97-0), трикалийфосфат (3 M водн., 0,92 мл, 2,75 ммоль), трициклогексилфосфин (58 мг, 0,21 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,069 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 130°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), EtOAc в гексане от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (65b) (256 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,66 (тд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,79-4,62 (м, 1H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1); (ЭСИ-): 482,4 (M+Cl).

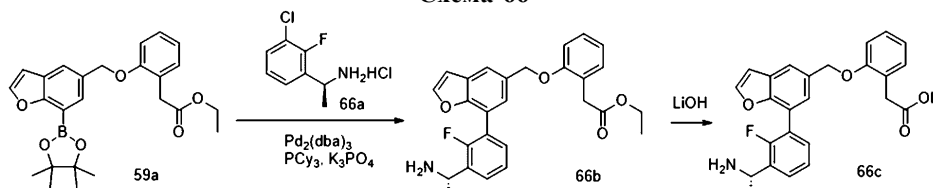
Стадия-2. Получение (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (65c).

Соединение 65c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (65b) (58 мг, 0,13 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21,76 мг, 0,52 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (65c) (17 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,68 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,06 (д,

$J=2,2$ Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,71-7,61 (м, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,90 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,59 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -119,76; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1); (ЭСИ-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl).

Схема-66



Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (66с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66b).

Соединение 66b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамингидрохлорид (66a) (253 мг, 1,20 ммоль, CAS № 1313593-59-7), трикалийфосфат (3 М водн., 0,92 мл, 2,75 ммоль), трициклогексилфосфин (58 мг, 0,21 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 мг, 0,069 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 130°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66b) (130 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества;

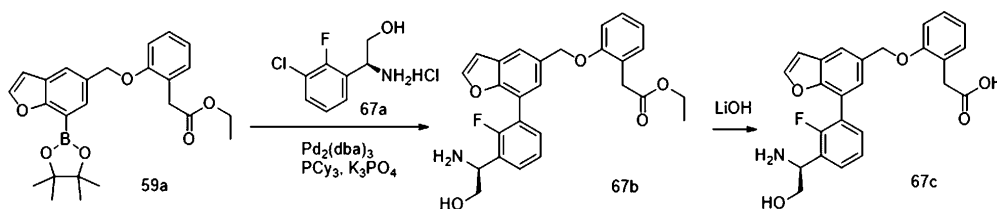
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,88-7,75 (м, 2H), 7,69-7,59 (м, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 2H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,70 (к, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,59 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -120,02; МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1); (ЭСИ-): 482,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,77%.

Стадия-2. Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (66с).

Соединение 66с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66b) (72 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/THF (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (27 мг, 0,64 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (66с) (26 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (с, 2H, D_2O заменяемо), 8,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,90 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,72 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,59 (д, $J=6,7$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -119,75; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1); (ЭСИ-): 418,3 (M-1), 454,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,82%.

Схема-67



Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (67с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67b).

Соединение 67b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (316 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (S)-2-амино-2-(3-хлор-2-фторфенил)этанол гидрохлорид (67a) (327 мг, 1,45 ммоль, CAS № 1391506-22-1), трикалийфосфат (3 М водн., 0,41 мл, 1,23 ммоль), трициклогексилфосфин (61 мг, 0,22 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 мг, 0,072 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки

посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67b) (142 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества;

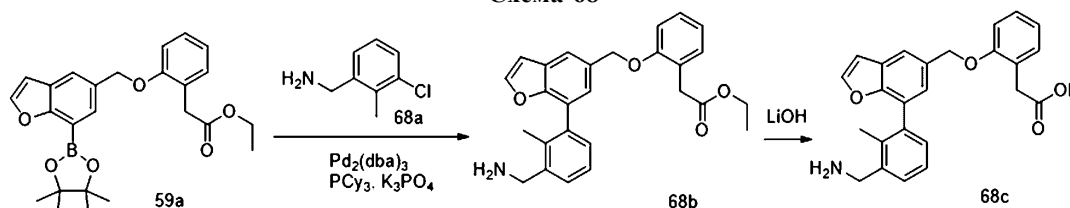
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,67 (тд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,68 (т, J=5,2 Гц, 1H, D $_2$ O заменяемо), 5,24 (с, 2H), 4,60 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -119,52; МС (ЭСИ+): 464,3 (M+1); 486,3 (M+Na); (ЭСИ-): 498,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,65%.

Стадия-2. Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (67с).

Соединение 67с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67b) (65 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24 мг, 0,56 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (67с) (31 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (с, 2H, D $_2$ O заменяемо), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,76 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,67 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 5,27 (с, 2H), 4,60 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,87-3,71 (м, 2H), 3,58 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -119,34; МС (ЭСИ+) 436,3 (M+1); (ЭСИ-), 434,3 (M-1); 470,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,26%.

Схема-68



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (68с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68b).

Соединение 68b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (315 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (3-хлор-2-метилфенил)метанамин (68a) (225 мг, 1,44 ммоль, CAS № 226565-61-3), трикалийфосфат (3 М водн., 0,41 мл, 1,23 ммоль), трициклогексилфосфин (61 мг, 0,22 ммоль) и Pd $_2$ (dba) $_3$ (66 мг, 0,072 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 130°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68b) (188 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 7,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,4 (M+1); 452,3 (M+Na).

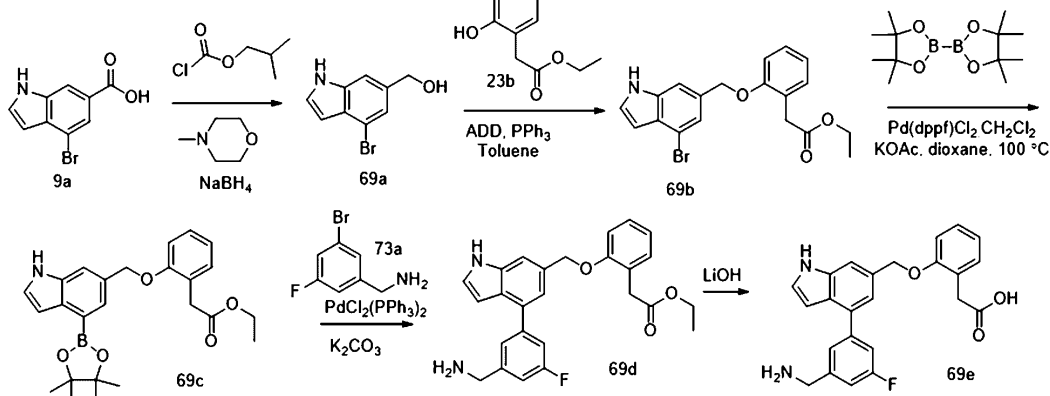
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (68с).

Соединение 68с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68b) (55 мг, 0,13 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (22 мг, 0,51 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (68с) (23 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,2

Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,11 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ЭСИ-): 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl).

Схема-69



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69e).

Стадия-1. Получение (4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (69a).

Соединение 69a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23 из 4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (9a) (10 г, 41,7 ммоль) в THF (100 мл), используя N-метилморфолин (5,50 мл, 50,0 ммоль), изобутилхлорформиат (6,56 мл, 50,0 ммоль) и NaBH₄ (4,73 г, 125 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали этилацетатом/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] (4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (69a) (6,1 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (с, 1H), 7,42 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,35 (м, 1H), 5,22 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69b).

Соединение 69b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (69a) (3 г, 13,27 ммоль) в толуоле (50 мл), используя трифенилфосфин (4,52 г, 17,25 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (3,11 г, 17,25 ммоль) и раствор (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (ADD, 4,35 г, 17,25 ммоль) в толуоле (50 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (48 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10% в течение 40 мин, затем 10%-50%] этил 2-(2-((4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69b) (1,3 г, 25% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,27 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,39 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69c).

Соединение 69c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69b) (1,3 г, 3,35 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя бис(пинаколато)дибор (1,28 г, 5,02 ммоль), ацетат калия (0,986 г, 10,04 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,41 г, 0,50 ммоль) и нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69c) (0,98 г, 67% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ⁺) 458,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69d).

Соединение 69d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69c) (0,98 г, 2,25 ммоль) в диоксане (7 мл), используя (3-бром-5-фторфенил)метанамин (73a) (0,20 мл, 1,50 ммоль), раствор карбоната калия (0,52 г, 3,75 ммоль) в воде (0,7 мл), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,16 г, 0,23 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69d) (0,19 г, 29% выход) в виде желтого твердого вещества;

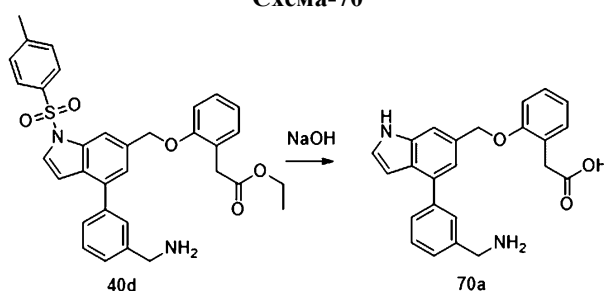
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,44 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,37 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,87; МС (ЭСИ+) 433,2 (M+1); МС (ЭСИ-) 431,3 (M-1). ВЭЖХ: 97,87%.

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69e).

Соединение 69e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (69d) (0,15 г, 0,35 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (73 мг, 1,73 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69e) (0,02 г, 15% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,14 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 8,41 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,57-7,43 (м, 3H), 7,37 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,73; МС (ЭСИ+) 405,1 (M+1). Чистота после ВЭЖХ: 95,81%.

Схема-70

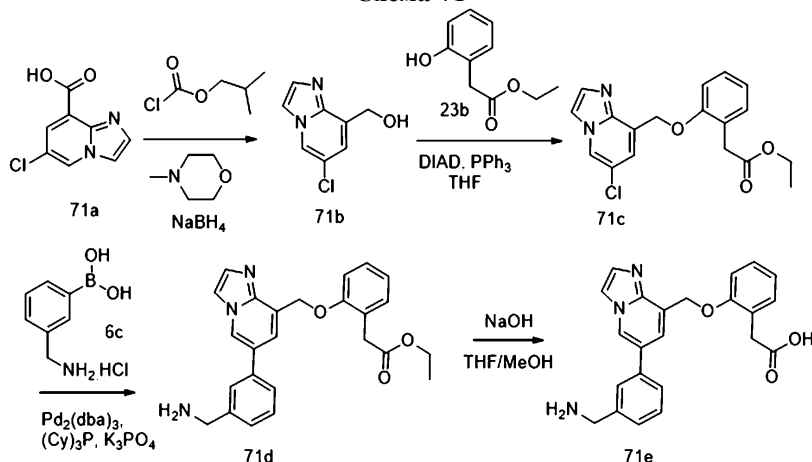


Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (70a).

Соединение 70a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (40d) (0,08 г, 0,141 ммоль) в MeOH/THF (5 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (56 мг, 1,41 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (70a) (0,021 г, 39% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (с, 1H), 11,37 (с, 1H), 8,34 (с, 4H), 7,82 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 387,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 421,4 (M+Cl).

Схема-71



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (71e).

Стадия-1. Получение (6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метанола (71b).

Соединение 71b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (71a) (1,0 г, 5,09 ммоль; CAS № 155735-02-7), используя N-метилморфолин (0,615 мл, 5,60 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформат (0,735 мл, 5,60

ммоль) и NaBH_4 (0,289 г, 7,63 ммоль) в воде. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 100%] (6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метанола (71b) (0,401 г, 43% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76-8,73 (м, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,28-7,13 (м, 1H), 5,54 (с, 1H, D_2O заменяемо), 4,84 (с, 2H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71c).

Соединение 71c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метанола (71b) (0,4 г, 2,19 ммоль) в THF (25 мл), используя трифенилфосфин (0,747 г, 2,85 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,513 г, 2,85 ммоль) и DIAD (0,554 мл, 2,85 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-((6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71c) (0,66 г, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭСИ+): 367,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71d).

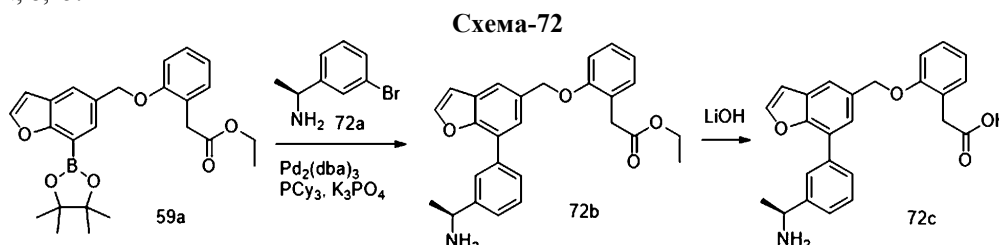
Соединение 71d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71c) (0,65 г, 1,89 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,530 г, 2,83 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 1,885 мл, 5,66 ммоль), трициклогексилфосфин (0,159 г, 0,566 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,173 г, 0,189 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 45 мин на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] этил 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71d) (0,151 г, 19% выход), соль HCl , в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39-9,35 (м, 1H), 8,64 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,40-8,26 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,90-7,76 (м, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 7,38-7,18 (м, 3H), 7,05-6,93 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,21-4,03 (м, 2H), 3,86 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 450,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 97,21%. Расчет анализа для: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: C, 55,35; H, 6,13; Cl, 13,07; N, 7,75; наблюдаемое: C, 55,41; H, 5,96; Cl, 13,01; N, 7,79.

Стадия-4. Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (71e).

Соединение 71e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)ацетата (71d) (0,040 г, 0,096 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида натрия (0,193 мл, 0,385 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (71e) (0,026 г, 70% выход), соль HCl , в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,62 (с, 3H, D_2O заменяемо, 2H), 8,45-8,39 (м, 1H), 8,33 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 1H), 7,64 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,40-7,16 (м, 3H), 7,04-6,94 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,20-4,02 (м, 2H), 3,72 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 386,4 (M-1); 422,3 (M+Cl); расчет анализа для: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2,0\text{H}_2\text{O} \cdot 2,0\text{HCl}$: C, 55,65; H, 5,48; N, 8,47; наблюдаемое: C, 55,53; H, 5,71; N, 8,15.



Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (72c).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (72b).

Соединение 72b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (450 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (S)-1-(3-бромфенил)этанамин (72a) (351 мг, 1,75 ммоль);

CAS № 139305-96-7), трикалийфосфат (3 М водн., 0,58 мл, 1,75 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,31 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (72b) (312 мг, 70% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

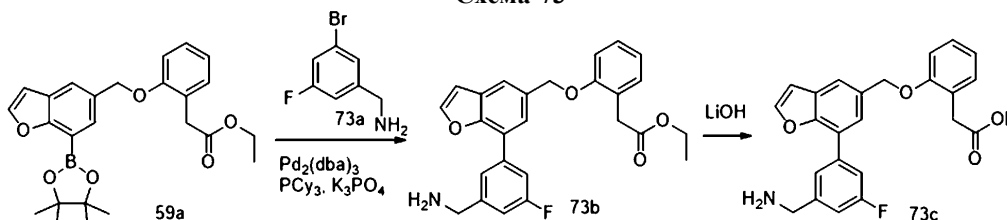
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,74 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,50 (к, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,93 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,60 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); (ЭСИ-): 464,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (72с).

Соединение 72с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (72b) (145 мг, 0,34 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (57 мг, 1,35 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (72с) (114 мг, 84% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,66 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,90 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,57-4,41 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,60 (д, $J=6,7$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ЭСИ-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Схема-73



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (73с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (73b).

Соединение 73b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (400 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (3-бром-5-фторфенил)метанамин (73a) (374 мг, 1,83 ммоль; CAS № 1094555-68-6), трикалийфосфат (3 М водн., 0,52 мл, 1,56 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,28 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (73b) (223 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 2H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,95-6,87 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1); (ЭСИ-): 468,3 (M+Cl);

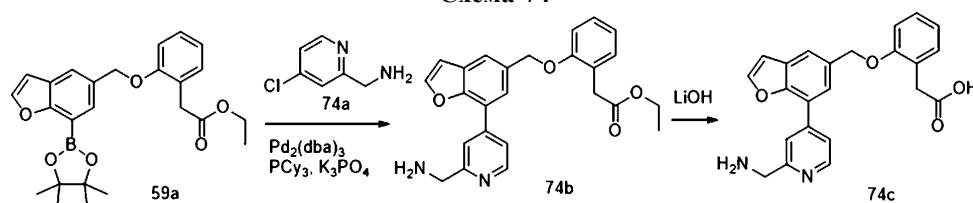
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (73с).

Соединение 73с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (73b) (89 мг, 0,21 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (35 мг, 0,82 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (73с) (64 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,59 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,13 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,90 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц,

DMSO-d₆) δ -112,57; МС (ЭСИ+): 406,3 (M+1); (ЭСИ-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).

Схема-74



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (74с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74b).

Соединение 74b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (196 мг, 1,38 ммоль; CAS № 180748-30-5), трикалийфосфат (3 М водн., 0,39 мл, 1,169 ммоль), трициклогексилфосфин (58 мг, 0,21 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,069 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74b) (98 мг, 34% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

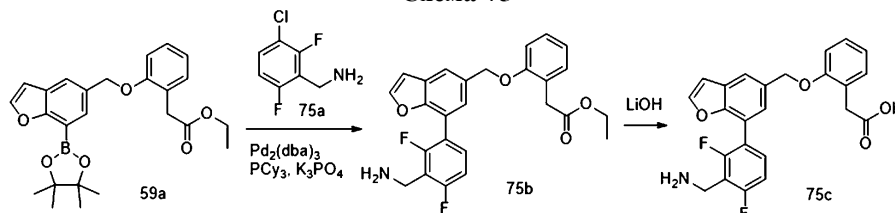
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,74 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,25 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,34 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); (ЭСИ-): 451,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (74с).

Соединение 74с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74b) (66 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (27 мг, 0,63 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (74с) (36 мг, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89-8,70 (м, 4H, D₂O заменяемо), 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=5,6, 1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,16-7,04 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,38 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 489,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ЭСИ-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Схема-75



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75b).

Соединение 75b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (400 мг, 0,917 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (3-хлор-2,6-дифторфенил)метанамин (75а) (244 мг, 1,38 ммоль; CAS № 261762-46-3), трикалийфосфат (3 М водн., 0,52 мл, 1,56 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,28 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (84 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75b) (96,8 мг) в виде белого твердого вещества;

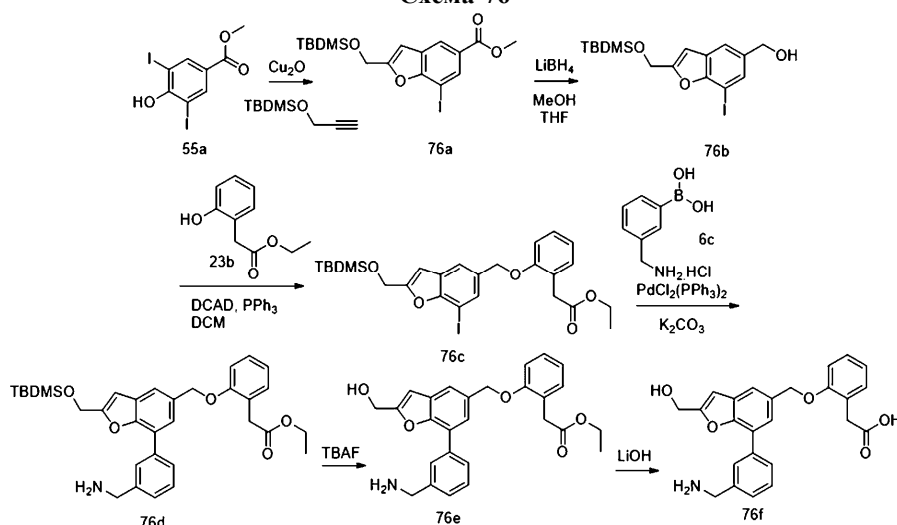
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,50, -113,05; МС (ЭСИ+): 452,3 (M+1); (ЭСИ-): 486,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75с).

Соединение 75с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75b) (130 мг, 0,29 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (36 мг, 0,86 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,4-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75с) (79 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (с, 2H, D $_2$ O заменяемо), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,64, -112,92; МС (ЭСИ+): 424,3 (M+1); 446,3 (M+Na); (ЭСИ-): 422,3 (M-1), 458,3 (M+Cl).

Схема-76



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (76f).

Стадия-1. Получение метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (76a).

Соединение 76a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-диiodобензоата (55a) (5 г, 12,38 ммоль) в пиридине (10 мл), используя трет-бутилдиметил(проп-2-инилокси)силан (2,11 г, 12,38 ммоль; CAS № 76782-82-6) и оксид меди(I) (0,89 г, 6,19 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (76a) (3,2 г, 58% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 0,76 (с, 9H), -0,00 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 469,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (76b).

К раствору метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (76a) (12 г, 26,9 ммоль) в THF (150 мл) при -78°C добавляли LiBH_4 (26,9 мл, 53,8 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (2,2 мл, 53,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч, гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (76b) (10,4 г, 92% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,25 (т, J=5,8, 1,2 Гц, 1H, D $_2$ O заменяемо), 4,81 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 441,2 (M+Na); (ЭСИ-): 417,2 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с).

Соединение 76с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (76b) (2,6 г, 6,22 ммоль) в DCM (50 мл), используя трифенилфосфин (1,79 г, 6,84 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,23 г, 6,84 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 2,51 г, 6,84 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (2,86 г, 79% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76d).

Соединение 76d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (1,2 г, 2,07 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,58 г, 3,10 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,86 г, 6,20 ммоль) в воде (4 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,218 г, 0,310 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1, об./об.) в гексане от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76d) (1,01 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 560,4 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76е).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76d) (175 мг, 0,31 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли TBAF (102 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ на протяжении 1 ч и гасили насыщенным водн. раствором NH₄Cl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76е) (70 мг, 50% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

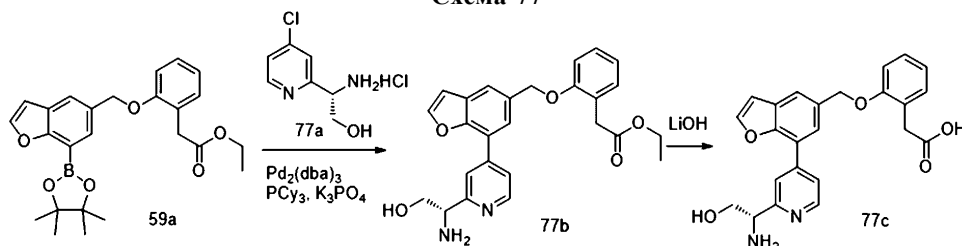
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,92 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,55 (т, J=5,9 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 5,23 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ЭСИ-): 480,4 (M+Cl).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (76f).

Соединение 76f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76е) (700 мг, 1,57 ммоль) в MeOH/THF (30 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (165 мг, 3,93 ммоль) в воде (3,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (76f) (455 мг, 69% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,61 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,02 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,66-5,49 (м, 1H, D₂O заменяемо), 5,25 (с, 2H), 4,62 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,3 (M+1); (ЭСИ-): 416,3 (M-1), 452,3 (M+Cl).

Схема-77



Получение (S)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (77с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (77b).

Соединение 77b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (400 мг, 0,917 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (S)-2-амино-2-(4-хлорпиридин-2-ил)этанол гидрохлорид (77a) (288 мг, 1,38 ммоль; CAS № 1213411-99-4), трикалийфосфат (3 М водн., 1,13 мл, 3,39 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,28 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (77b) (215 мг, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

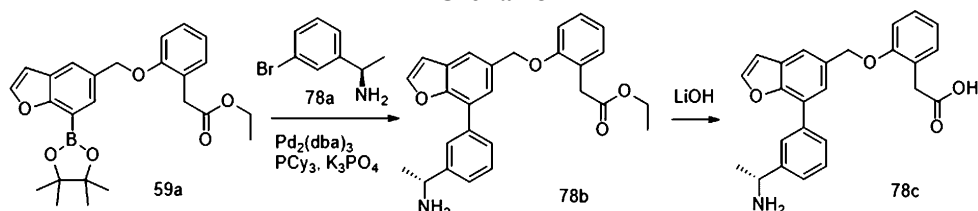
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=5,4$ Гц, 3H, D_2O заменяемо), 8,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=5,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,92 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,61-4,49 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1); 469,3 (M+Na); (ЭСИ-): 481,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение (S)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (77с).

Соединение 77с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (77b) (88 мг, 0,20 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 0,59 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (77с) (31 мг, 38% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,63-8,41 (м, 3H, D_2O заменяемо), 8,17 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=5,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,60-4,51 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ЭСИ-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl).

Схема-78



Получение (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (78с).

Стадия-1. Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (78b).

Соединение 78b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (450 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (R)-1-(3-бромфенил)этанамин (78a) (351 мг, 1,75 ммоль; CAS № 176707-77-0), трикалийфосфат (3 М водн., 0,58 мл, 1,75 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,31 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (78b) (300 мг,

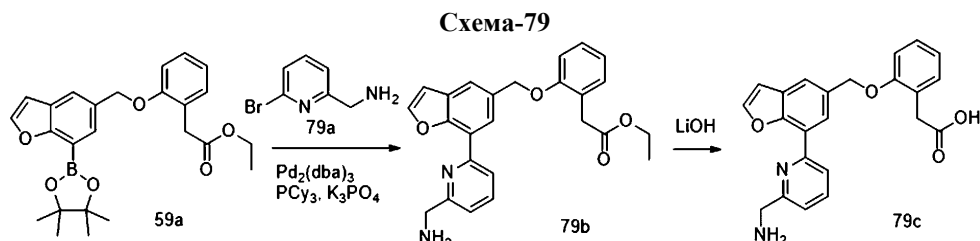
68% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94-7,87 (м, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,57-4,43 (м, 1H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); 452,3 (M+Na); (ЭСИ-): 464,4 (M+Cl).

Стадия-2. Получение (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (78с).

Соединение 78с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (R)-этил 2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (78b) (156 мг, 0,36 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (46 мг, 1,09 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (R)-2-(2-((7-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (78с) (108 мг, 74% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,62 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,50 (к, J=5,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,60 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); (ЭСИ-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79b).

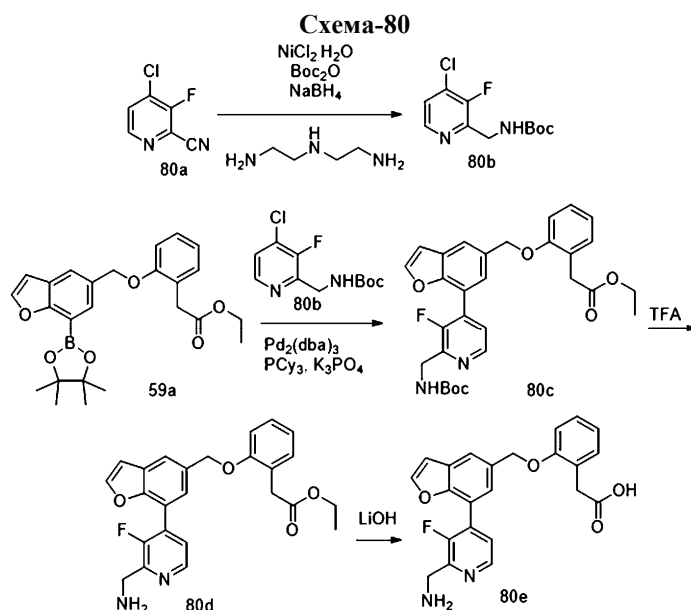
Соединение 79b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (450 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (6-бромпиридин-2-ил)метанамин (79a) (289 мг, 1,55 ммоль; CAS № 188637-63-0), трикалийфосфат (3 М водн., 0,58 мл, 1,75 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,31 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (94 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79b) (146 мг, 34% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,50 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,30 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79с).

Соединение 79с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79b) (66 мг, 0,16 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (20 мг, 0,48 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79с) (36 мг, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,35-4,28 (м, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,3 (M+1); (ЭСИ-): 387,3,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (80е).

Стадия-1. Получение трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамата (80b).

К раствору 4-хлор-3-фторпиридиннитрила (80а) (0,26 г, 1,661 ммоль; CAS № 1155847-43-0) в метаноле (15 мл) добавляли ВОС-ангидрид (0,54 г, 2,49 ммоль), гидрат хлорида никеля(II) (0,025 г, 0,17 ммоль). К реакционной смеси добавляли борогидрид натрия (0,19 г, 4,98 ммоль) на протяжении 2 ч. Реакционную смесь гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,9 мл, 8,30 ммоль) и продолжали перемешивание при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток разделяли между водой (60 мл) и EtOAc (60 мл). Органический слой отделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 60%] с получением трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамата (80b) (0,26 г, 60% выход) в виде кристаллического твердого вещества.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80с).

Соединение 80с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (243 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (6 мл), используя трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамат (80b) (145 мг, 0,56 ммоль), трикалийфосфат (3 М водн., 0,32 мл, 0,95 ммоль), трициклогексилфосфин (47 мг, 0,17 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (51 мг, 0,056 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80с) (185 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,00-0,92 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ЭСИ-): 534,3 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80d).

Соединение 80d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80с) (182 мг, 0,34 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,26 мл, 3,40 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80d) (136 мг, 92% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 4H, частично D₂O заменяемо), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1, 1,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1, 1,3 Гц,

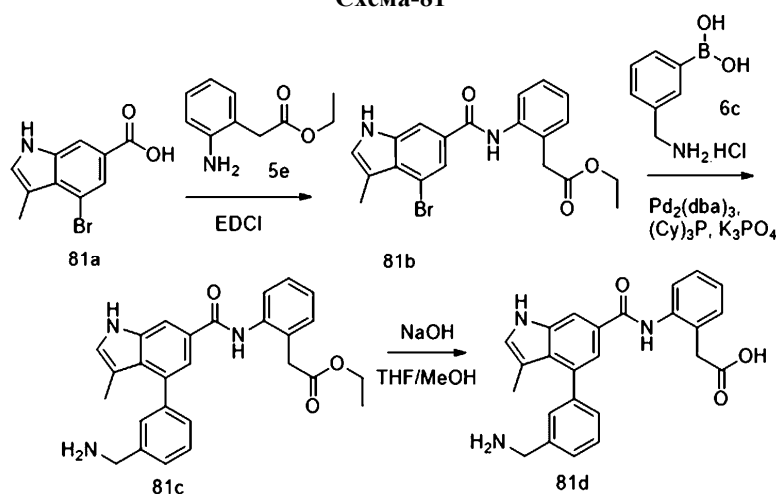
3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -128,52; МС (ЭСИ+): 435,3 (M+1); (ЭСИ-): 469,3 (M+Cl).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (80e).

Соединение 80e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80d) (61 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (18 мг, 0,42 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (80e) (32 мг, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73-8,58 (м, 4H, частично D_2O заменяемо), 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,39-4,33 (м, 2H), 3,59 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -128,34; МС (ЭСИ+): 407,2 (M+1); 429,2 (M+Na); (ЭСИ-): 405,3 (M-1); 441,3 (M+Cl).

Схема-81



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (81d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-бром-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81b).

Соединение 81b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-бром-3-метил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (81a) (0,3 г, 1,18 ммоль; CAS № 1360890-98-7) в метаноле (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (233 мг, 1,30 ммоль) и EDCI.HCl (272 мг, 1,42 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-бром-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81b) (0,11 г, 22% выход) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 437,1 и 439,1 (M+Na), МС (ЭСИ-): 449,2 и 451,1 (M+Cl).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81c).

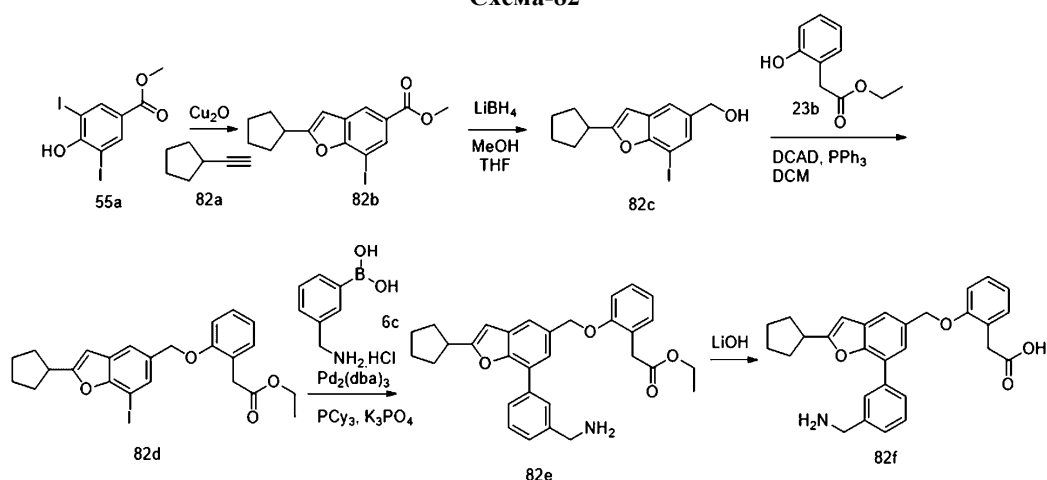
Соединение 81c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81b) (60 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (41 мг, 0,22 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 0,33 мл, 0,43 ммоль), трициклогексилфосфин (12 мг, 0,04 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 мг, 0,01 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81c) (0,03 г, 39% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 442,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 440,4 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (81d).

Соединение 81d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (81c) (0,02 г, 0,05 ммоль) в THF/MeOH (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,02 г, 0,45 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-3-метил-1H-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (81d) (0,01 г, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,33 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,25 (уш. с, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,54-7,44 (м, 4H), 7,39-7,24 (м, 3H), 7,21 (м, 1H), 4,13 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,85 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 414,3 (M+1), 436,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 412,4 (M-1), 448,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 97,98%.

Схема-82



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (82f).

Стадия-1. Получение метил 2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (82b).

Соединение 82b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-диiodобензоата (55a) (6 г, 14,85 ммоль) в пиридине (20 мл), используя этилциклопентан (82a) (1,4 г, 14,85 ммоль; CAS № 930-51-8) и оксид меди(I) (1,063 г, 7,43 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (120 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 15%] метил 2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (82b) (5,1 г, 93% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,33-3,24 (м, 1H), 2,19-1,56 (м, 8H).

Стадия-2. Получение (2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (82с).

Соединение 82с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76 из метил 2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (82b) (4,48 г, 12,10 ммоль) в THF (30 мл), используя LiBH_4 (18,15 мл, 36,3 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (1,47 мл, 36,3 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (82с) (3,4 г, 82% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,27 (т, $J=5,8$ Гц, 1H, D_2O заменяемо), 4,52 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,31-3,18 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82d).

Соединение 82d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (82с) (3,4 г, 9,94 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (2,87 г, 10,93 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,970 г, 10,93 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 4,01 г, 10,93 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82d) (3,2 г, 64% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 6,76 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,80-1,64 (м, 6H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 527,2 (M+Na); (ЭСИ-): 503,3 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82е).

Соединение 82е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-циклопентил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82d) (500 мг, 0,99 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (279 мг, 1,49 ммоль), 3 М раствор трикалийфосфата (1,223 мл, 3,67 ммоль) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (83 мг, 0,30 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,1 ммоль) при нагревании при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи.

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82e) (223 мг, 47% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

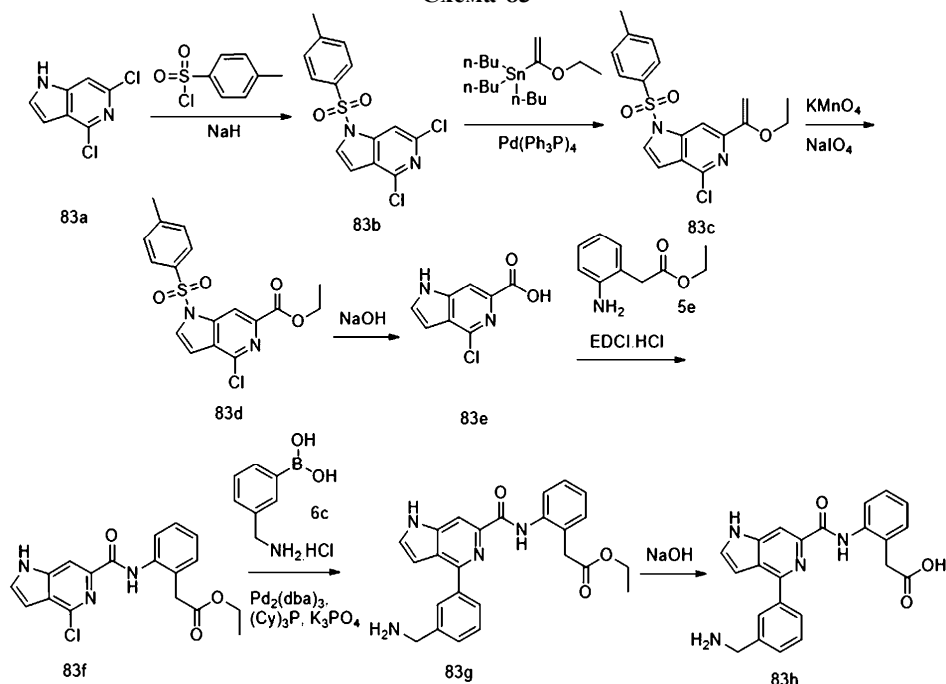
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,92 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 4H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,71-6,66 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,85-1,59 (м, 7H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 484,4 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (82f).

Соединение 82f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (82e) (150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (39 мг, 0,93 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопентилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (82f) (52 мг, 37% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,40 (с, 2H, D₂O заменяемо), 7,98-7,89 (м, 2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,83-1,61 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 456,3 (M+1); (ЭСИ-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl).

Схема-83



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (83h).

Стадия-1. Получение 4,6-дихлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83b).

Соединение 83b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из 4,6-дихлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83a) (4 г, 21,39 ммоль; CAS №67139-79-1) в DMF (30 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 2,14 г, 53,5 ммоль) и тозил-Cl (4,89 г, 25,7 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4,6-дихлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83b) (6,8 г, 93% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,09-8,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 4-хлор-6-(1-этоксивинил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83c).

Соединение 83c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-1, из 4,6-дихлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83b) (3 г, 8,79 ммоль) в DMF (20 мл), используя 1-этоксивинил-три-н-бутилолово (3,89 мл, 11,43 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,02 г, 0,88 ммоль) в атмосфере аргона и нагревание при 110°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посред-

вом флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] 4-хлор-6-(1-этоксивинил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83с) (1,6 г, 48% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 377,2 (M+1), 399,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 4-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (83d).

Соединение 83d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из 4-хлор-6-(1-этоксивинил)-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (83с) (1 г, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), используя раствор периодата натрия (1,14 г, 5,31 ммоль) в воде (10 мл) и KMnO_4 (0,252 г, 1,592 ммоль, и вторую порцию, составляющую 0,25 г, 1,59 ммоль через 12 ч). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 4-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (83d) (0,21 г, 21% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 379,1 (M+1), 401,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение 4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (83е).

Соединение 83е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил 4-хлор-1-тозил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (83d) (0,2 г, 0,53 ммоль) в THF/MeOH (5 мл), используя гидроксид натрия (0,13 г, 3,17 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (83е) (0,07 г, 63% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,22 (с, 1H), 11,93 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 6,97 (с, 1H). МС (ЭСИ-): 195,1 (M-1), 231,1 (M+Cl).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83f).

Соединение 83f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (83е) (0,06 г, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (0,06 г, 0,34 ммоль) и EDCI.HCl (0,07 г, 0,37 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83f) (0,02 г, 18% выход) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 358,3 (M+1), 380,2 (M+Na); МС (ЭСИ-): 356,2 (M-1), 392,3 (M+Cl).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83g).

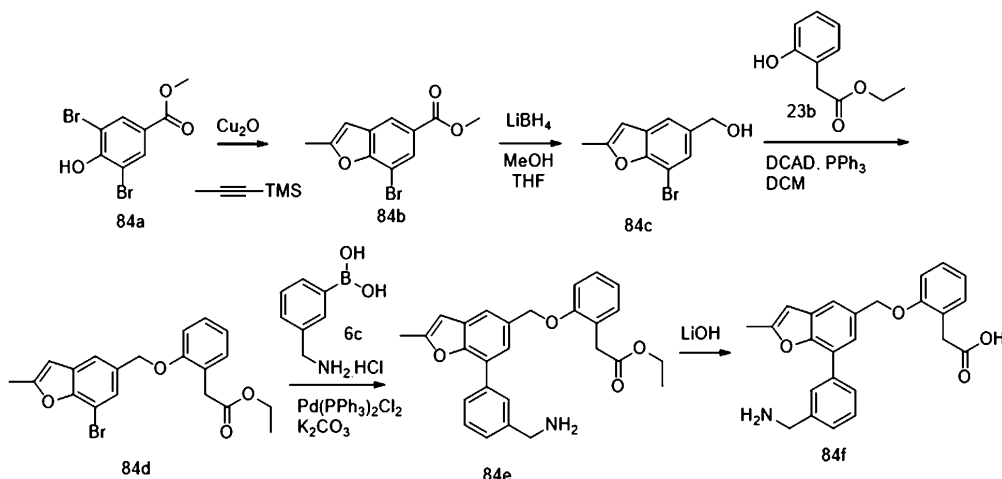
Соединение 83g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83f) (0,02 г, 0,06 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,02 г, 0,08 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 0,03 мл, 0,10 ммоль), трициклогексилфосфин (5 мг, 0,02 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 мг, 5,59 мкмоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали гексаном в этилацетате от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83g) (0,02 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 427,4 (M-1), 463,5 (M+Cl).

Стадия-7. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (83h).

Соединение 83h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (83g) (0,02 г, 0,05 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор NaOH (0,15 мл, 0,37 ммоль, 2,5 М) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (83h) (0,01 г, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 8,69 (с, 3H), 8,47 (с, 1H), 8,26 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,68 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 399,4 (M-1), 435,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,19%.

Схема-84



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (84b).

Соединение 84b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (84a) (150 г, 484 ммоль; CAS № 41727-47-3) в пиридине (500 мл), используя 1-(триметилсилил)-1-пропин (54,3 г, 484 ммоль; CAS № 6224-91-5) и оксид меди(I) (69,3 г, 484 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (330 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] метил 7-бром-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (84b) (76 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (84c).

Соединение 84c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (84b) (67 г, 249 ммоль) в THF (500 мл), используя LiBH₄ (2 М в THF, 311 мл, 622 ммоль) и MeOH (25,2 мл, 622 ммоль). Это приводило к получению после обработки (7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (84c) (60 г, 100% выход) в виде прозрачного масла, которое превращалось в белое твердое вещество после выстаивания при КТ. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,31 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84d).

Соединение 84d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (84c) (2,2 г, 9,13 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (2,87 г, 10,93 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,81 г, 10,04 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 3,69 г, 10,04 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84d) (2,2 г, 60% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,50-7,43 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,49-6,41 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,15 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,53 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84e).

Соединение 84e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84d) (500 мг, 1,24 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (302 мг, 1,61 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (131 мг, 0,186 ммоль), раствор K₂CO₃ (514 мг, 3,72 ммоль) в воде (3 мл) и нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84e) (160 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 6,67 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1, 1,6 Гц, 3H);

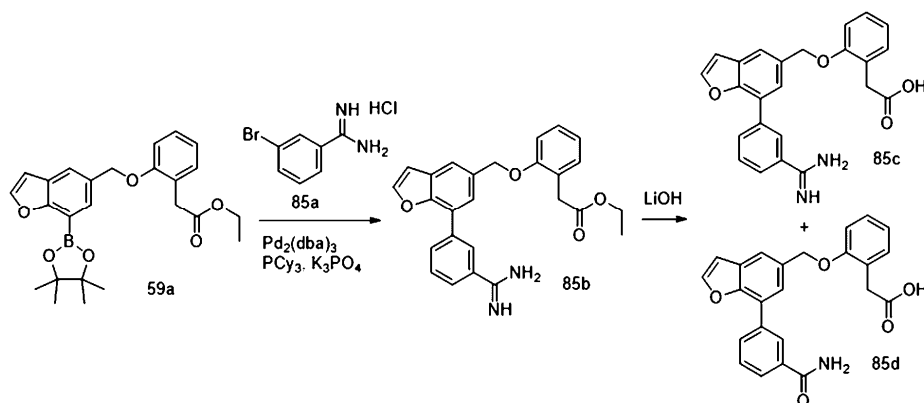
МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84f).

Соединение 84f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84e) (46 мг, 0,11 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (14 мг, 0,32 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84f) (17 мг, 40% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,40 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,02-7,86 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 4H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,50 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); (ЭСИ-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Схема-85



Получение 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85c) и 2-(2-((7-(3-карбамоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (85b).

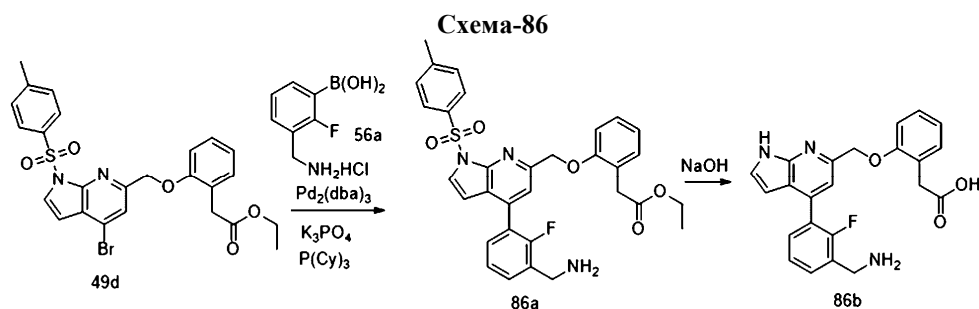
Соединение 85b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (400 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (85a) (367 мг, 1,56 ммоль; CAS № 16796-52-4), трикалийфосфат (3 M водн., 0,92 мл, 2,75 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,28 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (84 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (85b) (120 мг, 31% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85c) и 2-(2-((7-(3-карбамоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85d).

Соединения 85c и 85d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (85b) (120 мг, 0,28 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития моногидрат (35 мг, 0,84 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85c) (10 мг, 9% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,45 (с, 2H, D₂O заменяемо), 9,19 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,35-8,21 (м, 2H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,83-7,74 (м, 3H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ЭСИ-): 435,4 (M+Cl); и 2-(2-((7-(3-карбамоилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (85d) (37 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,38 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,02 (м, 2H, D₂O заменяемо, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96-6,84 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 402,2 (M+1); 424,3 (M+Na); (ЭСИ-) 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).



Получение 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (86b).

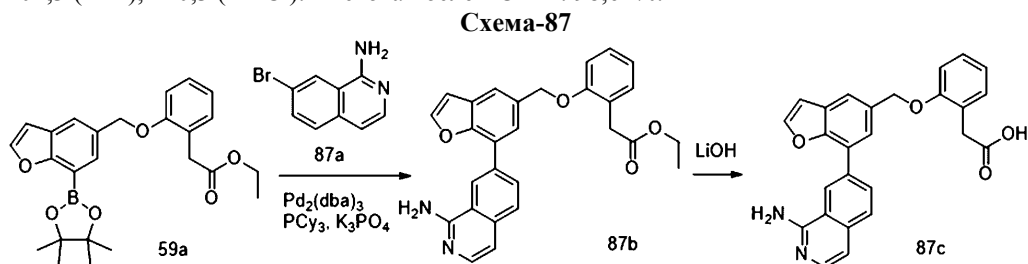
Стадия-1. Получение этил 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (86a).

Соединение 86a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((4-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (49d) (0,08 г, 0,15 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (0,045 г, 0,221 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,08 мл, 0,25 ммоль), трициклогексилфосфин (0,01 г, 0,04 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,01 г, 0,02 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (86a) (0,06 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества, который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-2. Получение 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (86b).

Соединение 86b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (86a) (0,06 г, 0,10 ммоль) в MeOH/THF (6 мл, 1:1), используя раствор гидроксида натрия (0,41 мл, 1,02 ммоль, 2,5 М) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (86b) (0,02 г, 44% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 8,55 (с, 3H), 7,67 (м, 2H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,45 (к, J=2,7 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,16 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,12; МС (ЭСИ+): 406,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 404,3 (M-1), 440,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,61%.



Получение 2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (87c).

Стадия-1. Получение этил 2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (87b).

Соединение 87b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (400 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 7-бромизохинолин-1-амин (87a) (307 мг, 1,38 ммоль; CAS № 215453-53-5), трикалийфосфат (3 М водн., 0,52 мл, 1,56 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,28 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (84 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 120°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (87b) (154 мг, 37% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,39 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,21 (с, 2H, D₂O заменяемо), 9,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 2H), 7,84-7,78 (м, 2H), 7,75 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31

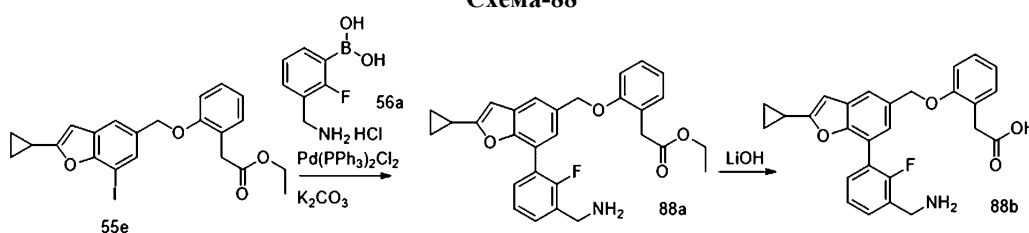
(д, J=6,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1, 1,5 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,94 (т, J=7,1, 1,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 453,3 (M+1); (ЭСИ-): 487,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (87с).

Соединение 87с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (87b) (114 мг, 0,25 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (32 мг, 0,76 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (87с) (32 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,28 (с, 1H, D₂O заменяемо), 12,20 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,10 (с, 2H, D₂O заменяемо), 9,02 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,17-8,06 (м, 2H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,74 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 425,3 (M+1); (ЭСИ-): 423,3 (M-1), 459,3 (M+Cl).

Схема-88



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (88b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (88a).

Соединение 88a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-циклопропил-7-идобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55e) (500 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (345 мг, 1,68 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (111 мг, 0,16 ммоль) и раствор K₂CO₃ (435 мг, 3,15 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (содерж. 0,1%) HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (88a) (299 мг, 60% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

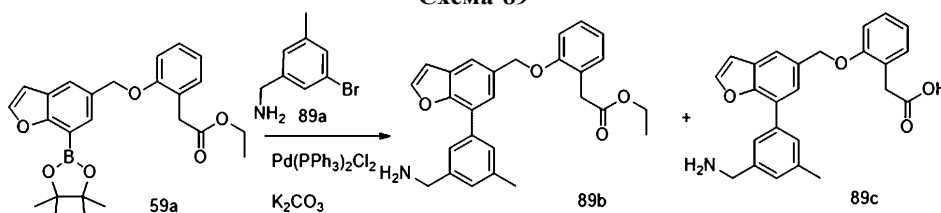
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,73-7,57 (м, 3H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,07-0,93 (м, 5H), 0,89-0,81 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,85; МС (ЭСИ+): 474,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (88b).

Соединение 88b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (88a) (185 мг, 0,39 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (49 мг, 1,17 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (88b) (135 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (с, 2H, D₂O заменяемо), 7,73-7,59 (м, 3H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,06-0,93 (м, 2H), 0,89-0,80 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,64; МС (ЭСИ+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ЭСИ-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

Схема-89

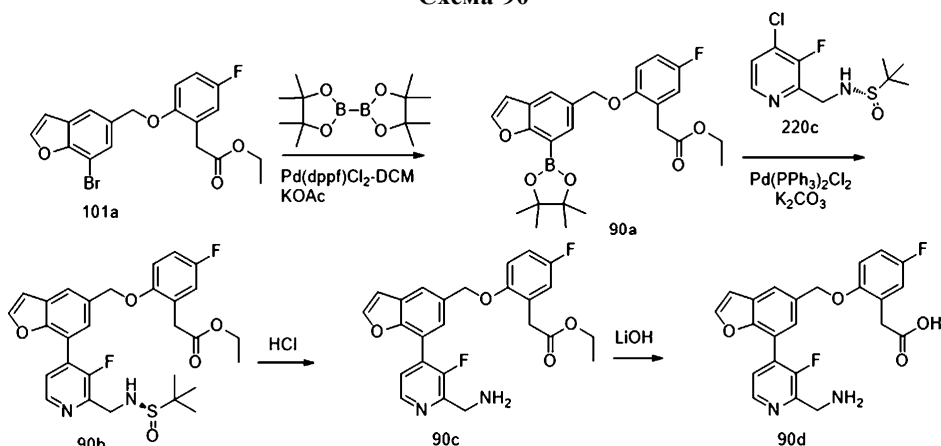


Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (89с).

Соединение 89с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (327 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (3-бром-5-метилфенил)метанамин (89а) (150 мг, 0,75 ммоль; CAS № 1177558-42-7), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (79 мг, 0,112 ммоль), раствор K_2CO_3 (311 мг, 2,25 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 13 ч на масляной бане. Это привело к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (содерж. 0,1%) HCl] от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (89b) (83 мг, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,10 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); и 2-(2-((7-(3-(аминометил)-5-метилфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (89с) (18 мг, 6% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества: 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,25 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,11-8,07 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,43 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ЭСИ-): 400,3 (M-1); 436,3 (M+Cl).

Схема-90



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (90d).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (90а).

Соединение 90а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101а) (0,2 г, 0,49 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,19 г, 0,74 ммоль), ацетат калия (0,10 г, 0,98 ммоль) и Pd(dppf)Cl $_2$ -CH $_2$ Cl $_2$ (0,06 г, 0,07 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение ночи. Это привело к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (90а) (0,21 г, 94% выход) в виде белого масла;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,97 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,08-1,04 (м, 3H); МС (ЭСИ-): 453,2 (M-1).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90b).

Соединение 90b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (90a) (0,21 г, 0,46 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (0,18 г, 0,69 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,05 г, 0,07 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,16 г, 1,16 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90b) (0,2 г, 78% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 557,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 555,2 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90с).

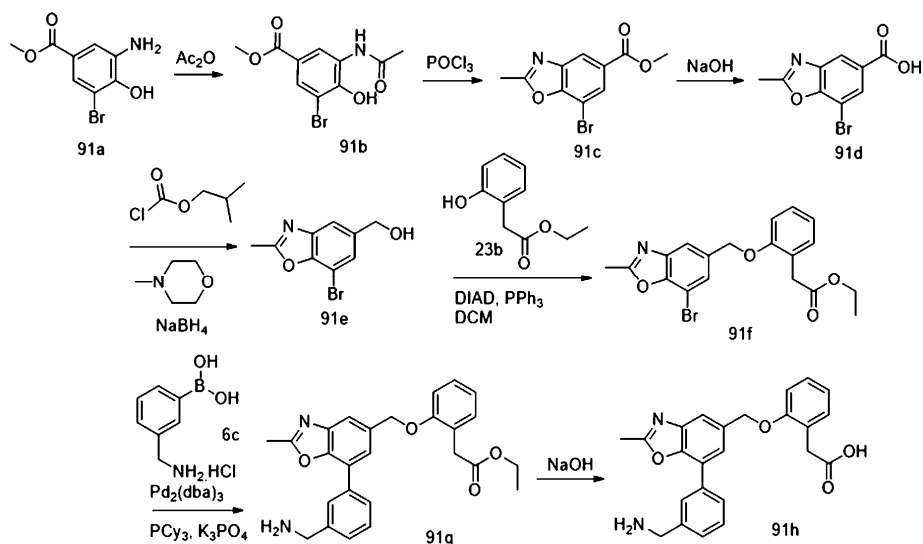
Соединение 90с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-220, из (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90b) (0,2 г, 0,36 ммоль) в метаноле (5 мл), используя хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,27 мл, 1,08 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90с) (0,15 г, 92% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 453,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 451,0 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (90d).

Соединение 90d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (90с) (0,19 г, 0,42 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (0,14 г, 3,36 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (90d) (0,06 г, 31% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,17-7,01 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,38 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,36, 124,02; МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 423,0 (M-1).

Схема-91



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (91h).

Стадия-1. Получение метил 3-ацетида-5-бром-4-гидроксибензоата (91b) К раствору метил 3-амино-5-бром-4-гидроксибензоата (91a) (0,3 г, 1,22 ммоль; CAS № 260249-10-3) в THF (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,14 мл, 1,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, солевым раствором, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексан в этилацетате от 0% до 70%] с получением метил 3-ацетида-5-бром-4-гидроксибензоат (91b) (0,12 г, 34% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,91 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,32-7,19

(м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 286,1 и 288,2 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (91с) К 50-мл колбе, оборудованной холодильником и трубкой осушения с безводным CaCl₂, добавляли метил 3-ацетида-5-бром-4-гидроксibenzoат (91b) (0,28 г, 0,97 ммоль), фосфорилтрихлорид (1,81 мл, 19,44 ммоль) и CHCl₃ (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 40 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли EtOAc (10 мл) и ледяной водой (10 мл). Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 водным NaOH и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 50%] с получением метил 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (91с) (0,1 г, 38% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,69 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 270,0 и 272,0 (M+1).

Стадия-3. Получение 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (91d).

Соединение 91d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (91с) (0,1 г, 0,37 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (1,48 мл, 3,70 ммоль, 2,5 M) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (91d) (0,08 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 254,1 (M-1).

Стадия-4. Получение (7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (91e).

Соединение 91e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-карбоновой кислоты (91d) (0,12 г, 0,46 ммоль), используя N-метилморфолин (0,06 мл, 0,55 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформиат (0,07 мл, 0,55 ммоль) и NaBH₄ (0,05 г, 1,37 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] (7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (91e) (0,08 г, 68% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 242,0 и 244,1 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91f).

Соединение 91f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (91e) (0,12 г, 0,50 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,17 г, 0,64 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,12 г, 0,64 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DIAD, 0,24 г, 0,64 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91f) (0,07 г, 32% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 426,1 и 428,1 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91g).

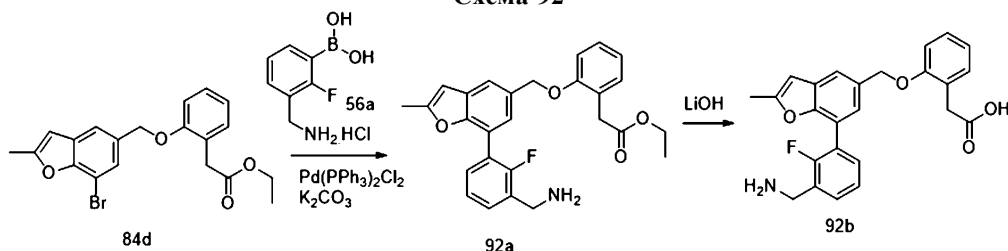
Соединение 91g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91f) (0,06 г, 0,15 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,04 г, 0,22 ммоль), трикалийфосфат (3 M водный раствор, 0,19 мл, 0,25 ммоль), трициклогексилфосфин (0,01 г, 0,05 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,01 г, 0,02 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91g) (0,02 г, 31% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 431,2 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (91h).

Соединение 91h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (91g) (0,02 г, 0,05 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,15 мл, 0,37 ммоль, 2,5 M) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (91h) (0,01 г, 32% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (с, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,66 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 401,3 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 87,37%.

Схема-92



Получение 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (92b).

Стадия-1. Получение этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (92a).

Соединение 92a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84d) (500 мг, 1,24 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (331 мг, 1,61 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (131 мг, 0,186 ммоль), раствор K_2CO_3 (514 мг, 3,72 ммоль) в воде (3 мл) и нагревание в атмосфере аргона при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (92a) (336 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

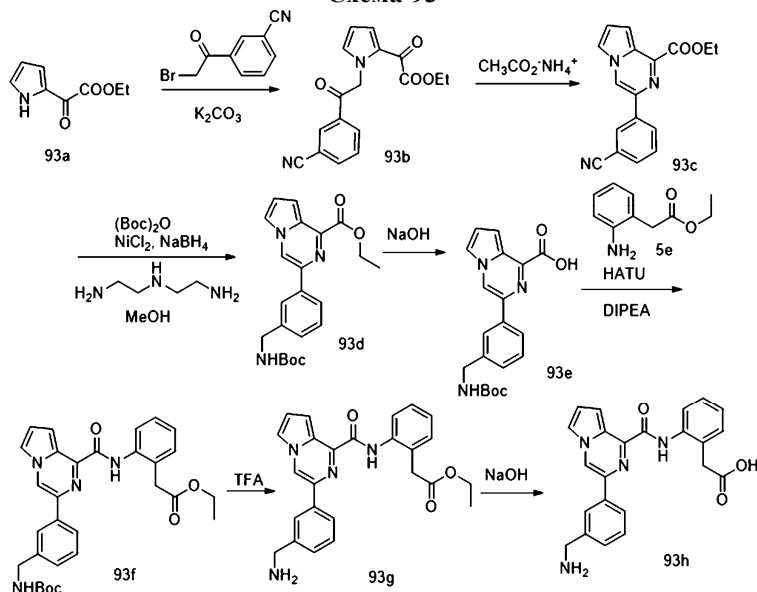
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,74-8,30 (м, 3H, D_2O заменяемо), 7,76-7,57 (м, 3H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -118,71; МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (92b).

Соединение 92b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (92a) (256 мг, 0,57 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (72,0 мг, 1,72 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (92b) (123 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,04 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,58 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,76-7,58 (м, 3H), 7,41 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,66 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,43 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -118,56; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1); (ЭСИ-): 418,3 (M-1), 456,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 100%.

Схема-93



Получение 2-((3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)уксусной

кислоты (93h).

Стадия-1. Получение этил 2-(1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (93b).

К раствору этил 2-оксо-2-(1H-пиррол-2-ил)ацетата (93a) (1 г, 5,98 ммоль; CAS № 27472-43-1), 3-(2-бромацетил)бензонитрила (1,608 г, 7,18 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат калия (1,240 г, 8,97 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), фильтровали через слой целита, слой промывали EtOAc (2×15 мл), и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах 0 до 60%] с получением этил 2-(1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (93b) (900 мг, 49% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,58 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=4,3, 2,4 Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,30 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 3-(3-цианофенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93c).

К раствору этил 2-(1-(2-(3-цианофенил)-2-оксоэтил)-1H-пиррол-2-ил)-2-оксоацетата (93b) (0,7 г, 2,26 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли ацетат аммония (1,74 г, 22,56 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (80 мл), и слою разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (60 мл) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексане 0 до 60%] с получением этил 3-(3-цианофенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93c) (250 мг, 38% выход) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,38 (дт, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=4,1, 2,6 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 292,2 (M+1), 314,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93d).

Соединение 93d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-80, из этил 3-(3-цианофенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93c) (210 мг, 0,721 ммоль) в метаноле (20 мл), THF (5 мл), используя ВОО-ангидрид (0,251 мл, 1,08 ммоль), хлорид никеля(II) (9 мг, 0,072 ммоль), борогидрид натрия (82 мг, 2,16 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (372 мг, 3,60 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 65%] этил 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93d) (80 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия-4. Получение 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоновой кислоты (93e).

Соединение 93e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксилата (93d) (75 мг, 0,19 ммоль) в THF (5 мл), используя водный раствор NaOH (0,759 мл, 0,759 ммоль, 1 М). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DCM-80 в DCM] 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоновой кислоты (93e) (40 мг, 57% выход) в виде бесцветного твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (с, 1H), 8,04-7,84 (м, 3H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,25 (т, J=5,8 Гц, 2H), 7,06 (дд, J=4,1, 2,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,40 (д, J=4,9 Гц, 9H); МС (ЭСИ+): 390,3 (M+Na), (ЭСИ-): 366,3 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-(3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)ацетата (93f).

Соединение 93f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоновой кислоты (93e) (34 мг, 0,093 ммоль) в DMF (2 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (25 мг, 0,14 ммоль), DIPEA (0,05 мл, 0,278 ммоль) и HATU (53 мг, 0,14 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] этил 2-(2-(3-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)ацетата (93f) (34 мг, 70% выход) в виде полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,97 (дд, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=5,5, 1,8 Гц, 3H), 7,31-7,16 (м, 2H), 7,11 (дд, J=4,2, 2,5 Гц, 1H), 4,25 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,98 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 551,3 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-

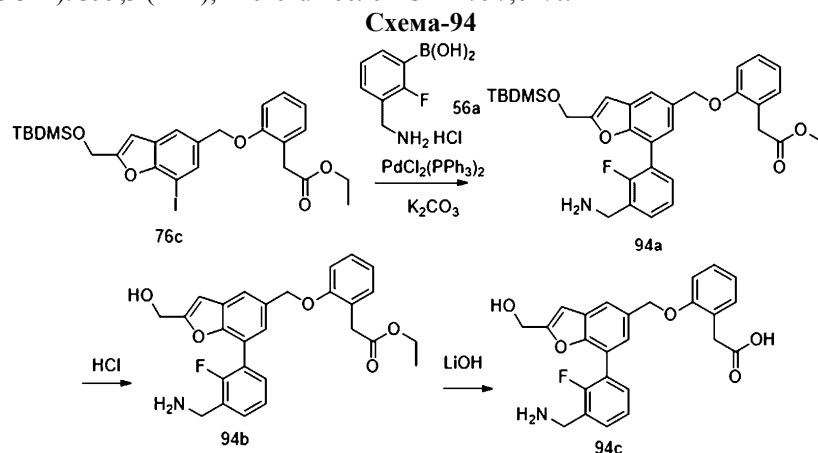
карбоксамидо)фенил)ацетата (93g).

Соединение 93g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)ацетата (93f) (30 мг, 0,057 ммоль) в DCM (2 мл), используя TFA (0,044 мл, 0,568 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-(3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)ацетата (93g) (25 мг, 103% выход), соль TFA, в виде коричневого сиропа. Полученное вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1), 451,3 (M+Na).

Стадия-7. Получение 2-(2-(3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (93h).

Соединение 93h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)ацетата (93g) (25 мг, 0,057 ммоль) в THF (5 мл), используя водный раствор NaOH (0,114 мл, 0,228 ммоль, 2 M). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(3-(3-(аминометил)фенил)пирроло[1,2-а]пиазин-1-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (93h) (14 мг, 61% выход), хлористоводородная соль, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 9,26 (с, 1H), 8,51-8,24 (м, 4H, 3H D $_2$ O заменяемо), 8,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,63-7,47 (м, 4H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 4,15 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na), (ЭСИ-): 399,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 97,62%.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (94c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (94а).

Соединение 94а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (7,2 г, 12,40 ммоль) в диоксане (50 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (3,82 г, 18,60 ммоль), раствор K $_2$ CO $_3$ (5,14 г, 37,2 ммоль) в воде (10 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (1,31 г, 1,86 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (94а) (5,4 г, 75% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 3H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89-6,79 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,84 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,92 (т, J=7,1, 2,3 Гц, 3H), 0,80 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (94b).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (94а) (700 мг, 1,21 ммоль) в THF (10 мл) добавляли HCl (2N водн.) (1,82 мл, 3,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч, концентрировали под вакуумом до сухости и получения сухого остатка. После того как ТСХ показала завершение реакции, органический растворитель удаляли, остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 01 до 00%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)ацетата (94b) (173 мг, 31% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

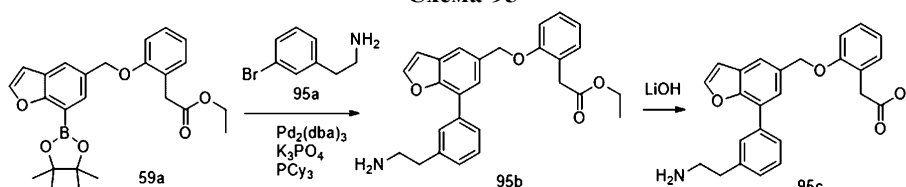
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,91 (т, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (т, J=5,8 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 5,22 (с, 2H), 4,55 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,74; МС (ЭСИ+): 464,3 (M+1); (ЭСИ-): 498,3 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (94с).

Соединение 94с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (94b) (420 мг, 0,73 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (92 мг, 2,18 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (94с) (249 мг, 79% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,63 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,16 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,57; МС (ЭСИ+): 436,3 (M+1); (ЭСИ-): 470,3 (M+Cl).

Схема-95



Получение 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (95с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (95b).

Соединение 95b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (450 мг, 1,03 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-бромфенэтиламин (95a) (351 мг, 1,75 ммоль; CAS № 58971-11-2), трикалийфосфат (3 М, 0,584 мл, 1,75 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,31 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (94 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (95b) (252 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества;

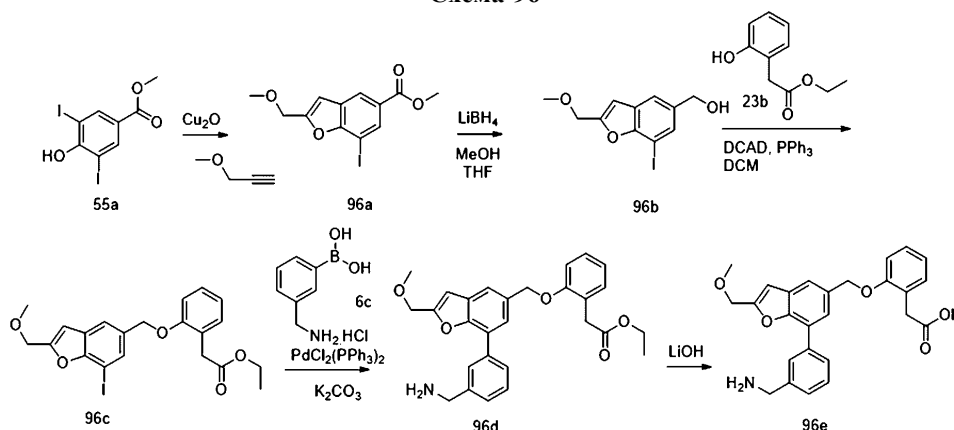
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27-7,92 (м, 4H, частично D₂O заменяемо), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,18-3,05 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); (ЭСИ-): 464,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (95с).

Соединение 95с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (95b) (160 мг, 0,37 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (47 мг, 1,12 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(2-аминоэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (95с) (82 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,16-7,96 (м, 4H, D₂O заменяемо), 7,83-7,72 (м, 3H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,18-3,06 (м, 2H), 3,06-2,94 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 402,3 (M+1); (ЭСИ-): 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Схема-96



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (96е).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (96а).

Соединение 96а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-дииодобензоата (55а) (7 г, 17,33 ммоль) в пиридине (15 мл), используя метилпропаргиловый эфир (1,22 г, 17,33 ммоль) и оксид меди(I) (1,24 г, 8,66 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] метил 7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (96а) (3,45 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,36 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b).

Соединение 96b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (96а) (3,45 г, 9,97 ммоль) в THF (60 мл), используя LiBH_4 (14,95 мл, 29,9 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (0,96 г, 29,9 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2,94 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66-7,62 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,02 (т, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,26 (т, $J=5,8$, 1,1 Гц, 1H), 4,58-4,50 (м, 4H), 3,33 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96с).

Соединение 96с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2,94 г, 9,24 ммоль) в DCM (180 мл), используя трифенилфосфин (2,67 г, 10,17 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,83 г, 10,17 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 3,73 г, 10,17 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96с) (3,92 г, 88% выход) в виде прозрачного масла, которое становилось белым твердым веществом после выстаивания при КТ.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,91 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96d).

Соединение 96d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96с) (500 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (254 мг, 1,35 ммоль), раствор K_2CO_3 (432 мг, 3,12 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (110 мг, 0,16 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96d) (262 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,70 (д,

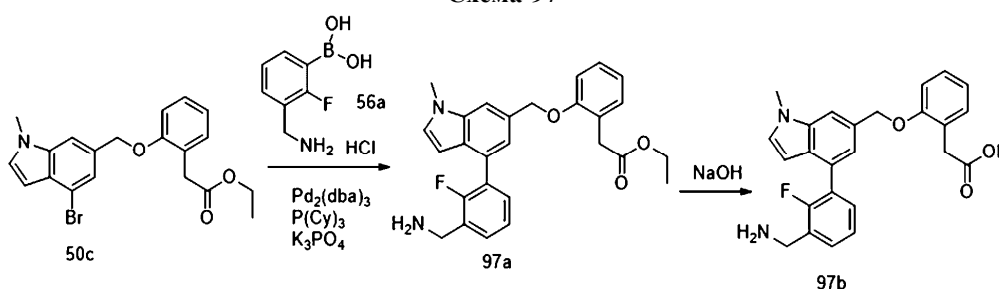
J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 3H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,92 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,1, 1,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1); (ЭСИ-): 494,3 (M+Cl).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (96е).

Соединение 96е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96д) (152 мг, 0,33 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (42 мг, 0,99 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (96е) (95 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,22 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,53 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,97 (с, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,33 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1); (ЭСИ-): 430,3 (M-1), 466,3 (M+Cl).

Схема-97



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (97b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (97а).

Соединение 97а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50с) (0,5 г, 1,24 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (0,38 г, 1,86 ммоль), трикалийфосфат (3 М водный раствор, 0,70 мл, 2,11 ммоль), трициклогексилфосфин (0,11 г, 0,37 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,11 г, 0,12 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали гексаном в этилацетате от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (97а) (0,26 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества;

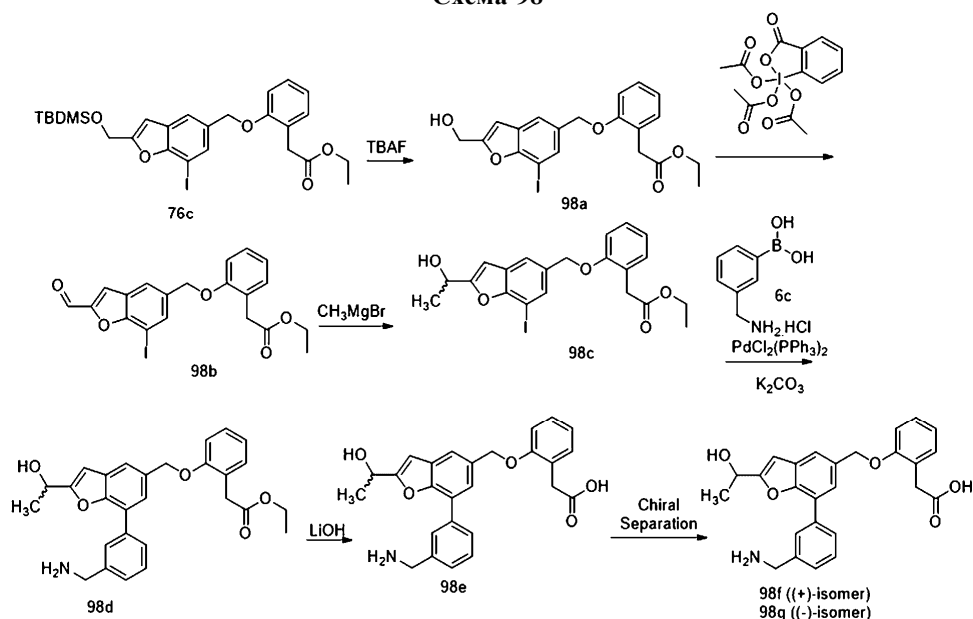
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, 3H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,35 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,88; МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 481,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,44%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (97b).

Соединение 97b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (97а) (0,08 г, 0,18 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,57 мл, 1,43 ммоль, 2,5 М) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (97b) (0,02 г, 21% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 8,41 (с, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,29-7,15 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,34 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,79; МС (ЭСИ+): 419,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 417,4 (M-1), 453,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 94,07%.

Схема-98



Получение рацемата 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98e), (+)-изомер (98f) и (-)-изомер (98g).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98a).

Соединение 98a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-76 из этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (4 г, 6,89 ммоль) в THF (60 мл), используя добавленный TBAF (2,25 г, 8,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98a) (2,5 г, 78% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,70 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 5,54 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,60 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,04 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 489,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b).

К раствору этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98a) (500 мг, 1,07 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (546 мг, 1,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водн. бикарбонатом натрия, сушили, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г)] с получением этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (410 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$, 1,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$, 1,7 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(1-гидроксиэтил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98c).

К раствору этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (410 мг, 0,88 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли метилмагнийбромид (1,4 М в THF) (0,63 мл, 0,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, гасили насыщенным NH_4Cl раствор и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. бикарбонатом натрия, сушили, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением этил 2-(2-((2-(1-гидроксиэтил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98c) (290 мг, 68% выход) в виде желтого полутвердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,69 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,61-5,53 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,92-4,80 (м, 1H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,10 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 503,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98d).

Соединение 98d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-

(2-((1-гидроксиэтил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98с) (285 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (145 мг, 0,77 ммоль), раствор K_2CO_3 (246 мг, 1,78 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (63 мг, 0,089 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98d) (156 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,51 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,01 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,58 (с, 1H, D₂O заменяемо), 5,23 (с, 2H), 4,88 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,01 (т, J=7,1, 1,5 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1); (ЭСИ-): 494,3 (M+Cl).

Стадия-5. Получение рацемата 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98е).

Соединение 98е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98d) (92 мг, 0,20 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 0,6 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] рацемической 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98е) (53 мг, 61% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,10 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,49 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,05-7,90 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,88 (к, J=6,6 Гц, 1H), 4,13 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1); (ЭСИ-): 430,4 (M-1), 466,3 (M+Cl).

Стадия-6. Получение (+)-изомер 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98f) и (-)-изомер 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98g)

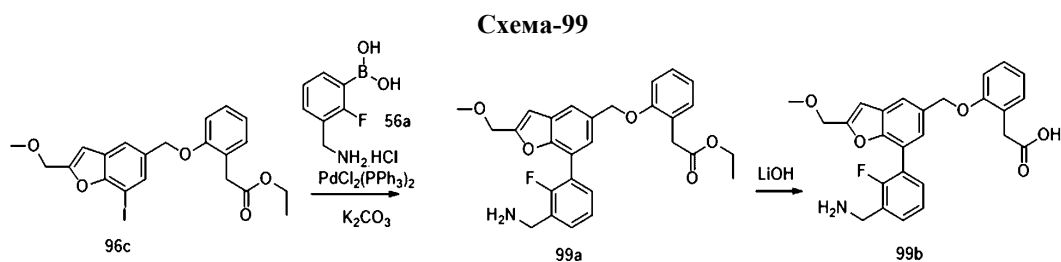
Рацемическое соединение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98е) (30 мг) подвергали хиральному разделению, используя хиральную колонку (CHIRALPAK IBN), элюировали гексан/этанол/TEA (85/15/0,1) с получением:

1. пика-1 (17,2 мг) в виде белого воска. Данный образец после хирального разделения растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали до сухости с получением (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98f) (9 мг) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35-8,28 (м, 1H), 8,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85-6,76 (м, 2H), 5,59 (с, 1H, D₂O заменяемо), 5,25 (с, 2H), 4,88 (к, J=6,5 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 432,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 430,2 (M-1); энантиомерная чистота: (% ee) = 93,7%; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (+) 28,0$ [DMSO/CH₃OH (1:1), 0,05].

2. пика-2 (71,3 мг) в виде желтого воска. Этот образец после хирального разделения растворяли в ацетонитриле и воде и лиофилизировали до сухости с получением (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98g) (26 мг); это вещество дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (98g) (2,1 мг), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,23 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,31 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,00-7,91 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H, D₂O заменяемо), 5,25 (с, 2H), 4,95-4,82 (м, 1H), 4,29-4,05 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 430,3 (M-1); энантиомерная чистота: (% ee) = 70,85; оптическое вращение: $[\alpha]_D = (-) 24,0$ [DMSO/CH₃OH (1:1), 0,05].



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (99b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (99а).

Соединение 99а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96с) (500 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (278 мг, 1,35 ммоль), раствор K_2CO_3 (432 мг, 3,12 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (110 мг, 0,16 ммоль) при нагревании при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (99а) (386 мг, 78% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

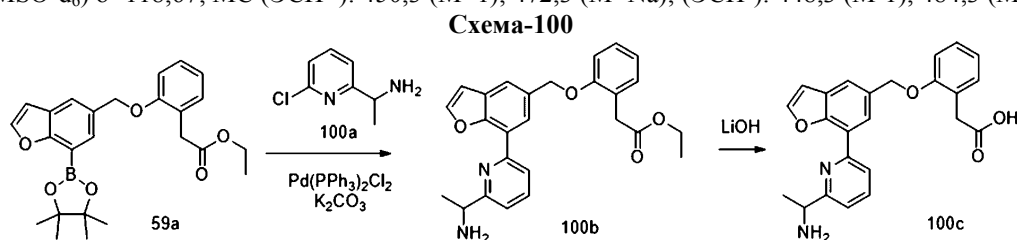
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,66 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,69-7,59 (м, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,91 (т, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 478,3 (M+1); (ЭСИ-): 512,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (99b).

Соединение 99b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (99а) (120 мг, 0,251 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (32 мг, 0,75 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (99b) (63 мг, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,60 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (т, $J=7,3$, 1,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,67; МС (ЭСИ+): 450,3 (M+1); 472,3 (M+Na); (ЭСИ-): 448,3 (M-1), 484,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (100с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (100b).

Соединение 100b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 1-(6-хлорпиридин-2-ил)этанамин (100а) (108 мг, 0,69 ммоль; CAS № 1060811-97-3), карбонат калия (190 мг, 1,38 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (97 мг, 0,14 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при $100^\circ C$ в течение 90 мин на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (100b) (82 мг, 28% выход) в виде бе-

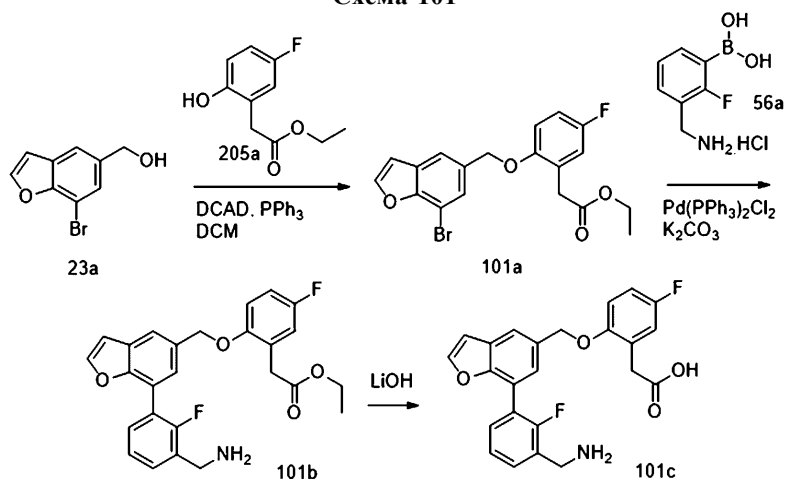
лого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 431,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (100с).

Соединение 100с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (100b) (82 мг, 0,19 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24 мг, 0,57 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(6-(1-аминоэтил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (100с) (29 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,70-4,54 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 1,62 (д, J=6,8 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ЭСИ-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Схема-101



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (101с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101а).

Соединение 101а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23а) (2 г, 8,81 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (3,00 г, 11,45 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205а) (2,27 г, 11,45 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 4,20 г, 11,45 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101а) (1,04 г, 29% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,20-7,02 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ-): 406,9 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101b).

Соединение 101b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101а) (0,3 г, 0,74 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (0,23 г, 1,11 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,20 г, 1,47 ммоль) в воде (0,5 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,08 г, 0,11 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 90°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0 до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101b) (0,21 г, 63% выход) в виде белого твердого вещества; затем его очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 100%] с образованием соединения 101b, соль HCl, в виде белого твердого вещества;

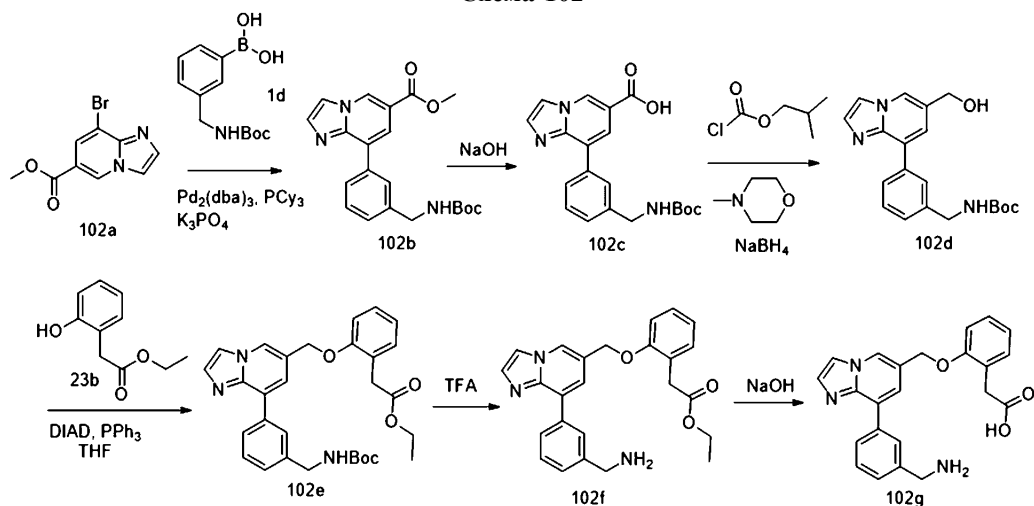
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,17-7,04 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,53, 124,00; МС (ЭСИ+): 452,9 (M+1); МС (ЭСИ-): 450,9 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (101с).

Соединение 101с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (101b) (0,16 г, 0,35 ммоль) в THF/метаноле (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,12 г, 2,84 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (101с) (0,08 г, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (тд, J=7,1, 5,1 Гц, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,12 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,40, 124,07; МС (ЭСИ+): 424,9 (M+1); МС (ЭСИ-): 422,9 (M-1).

Схема-102



Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (102g).

Стадия-1. Получение метил 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (102b).

Соединение 102b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (102a) (1,00 г, 3,92 ммоль; CAS №1234616-08-0) в диоксане (20 мл), используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метилфенилбороновую кислоту (1d) (0,984 г, 3,92 ммоль), трикалийфосфат (2,222 мл, 6,66 ммоль; 3 М раствор) в воде (1 мл), трициклогексилфосфин (0,220 г, 0,784 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,197 г, 0,216 ммоль) в атмосфере азота и нагревание при 90°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc/метанолом (9:1) в гексане от 0% до 100%] метил 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (102b) (1,289 г, 86% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,24-8,21 (м, 1H), 8,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,59-7,41 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,30-4,13 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 382,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (102с).

Соединение 102с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (102b) (1,25 г, 3,28 ммоль) в THF (10 мл) и метаноле (20 мл), используя гидроксид натрия (2 М водн.) (6,55 мл, 13,11 ммоль). Это приводило к получению после обработки 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (102с) (1,06 г, 88% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,50 (с, 1H), 9,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,93-7,77 (м, 3H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(6-(гидрокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)бензилкарбамата (102d).

Соединение 102d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (102с) (0,60 г, 1,633 ммоль), используя N-метилморфолин (0,215 мл, 1,960 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформат (0,257 мл, 1,960 ммоль) и NaBH₄ (0,185 г, 4,90 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали

EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0% до 40%] трет-бутил 3-(6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)бензилкарбамата (102d) (0,443 г, 77% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52-8,44 (м, 1H), 8,08-7,99 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,53-7,37 (м, 3H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,40 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,21 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 354,3 (M+1), 376,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 352,3 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102e).

Соединение 102e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)бензилкарбамата (102d) (0,300 г, 0,849 ммоль) в THF (25 мл), используя трифенилфосфин (0,289 г, 1,104 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,199 г, 1,104 ммоль) и DIAD (0,215 мл, 1,104 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-((8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102e) (0,328 г, 75% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 516,4 (M+1), 538,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 514,5 (M-1), 550,4 (M+Cl).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102f).

Соединение 102f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((8-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102e) (0,318 г, 0,617 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,713 мл, 9,25 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102f) (0,172 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества;

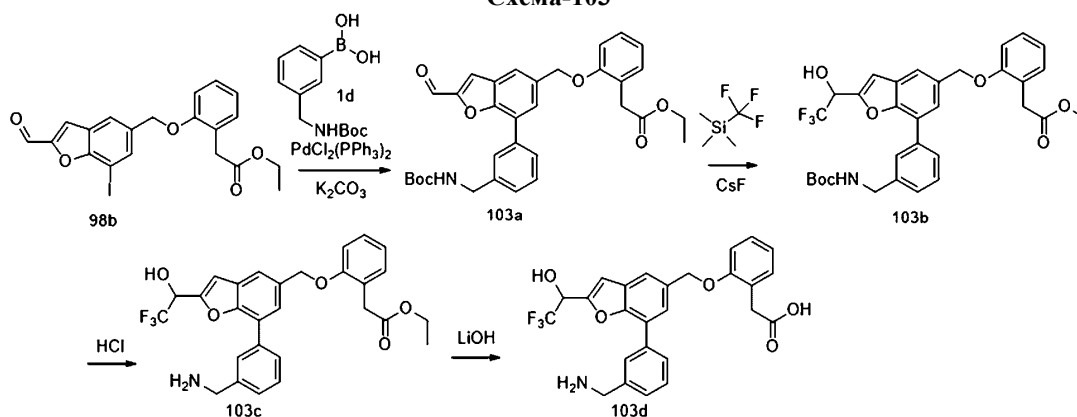
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,65 (с, 3H), 8,53-8,45 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09-7,97 (м, 2H), 7,89-7,76 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,35-7,22 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,24-4,07 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 450,3 (M+Cl).

Стадия-6. Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (102g).

Соединение 102g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (102f) (0,055 г, 0,132 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя гидроксид натрия (0,265 мл, 0,530 ммоль, 2 М водн.). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (102g) (0,023 г, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (с, ¹H, D₂O заменяемо), 9,01 (с, 1H), 8,66 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,55-8,44 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,04 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,89-7,77 (м, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,34-7,21 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,15 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl), 773,5 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,95%.

Схема-103



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (103d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103a).

Соединение 103a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-формил-7-идобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (2,2 г, 4,74 ммоль) в диоксанах (15

мл), используя (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (1,79 г, 7,11 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,965 г, 14,22 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,50 г, 0,71 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103a) (1,52 г, 59% выход) в виде коричневого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,90 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 566,3 (M+Na); (ЭСИ-) 542,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103b)

Триметил(трифторметил)силан (CAS №: 81290-20-2) (283 мг, 1,99 ммоль) и CsF (233 мг, 1,53 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103a) (833 мг, 1,53 ммоль) в безводном THF (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере Ar, и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин для запуска реакции. Смесь перемешивали при комнатной темп. в течение 12 ч, после чего добавляли водн. HCl (1 M, 15 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным NaHCO₃, соевым раствором, сушили и выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали (EtOAc/гексан 7:3)] с получением этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103b) (312 мг, 33% выход) в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81-7,69 (м, 3H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,36-7,18 (м, 4H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,56-5,42 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -75,90; МС (ЭСИ+): 636,3 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103c).

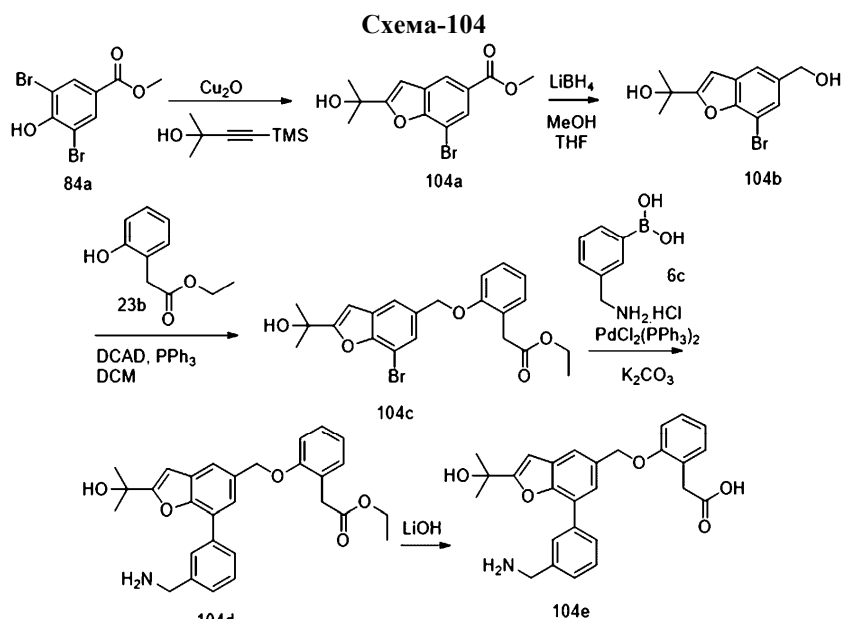
Соединение 103c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-94, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103b) (300 мг, 0,49 ммоль) в THF (10 мл), используя хлористоводородную кислоту (2,45 мл, 4,89 ммоль) при нагревании при 60°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0 до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103c) (109 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,38 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,53 (п, J=6,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -75,83; МС (ЭСИ+): 514,3 (M+1); (ЭСИ-): 512,3 (M+1); 548,3 (M+Cl).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (103d).

Соединение 103d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103c) (78 мг, 0,15 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (19 мг, 0,46 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (103d) (39 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,20 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,41 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,78 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,31 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,60-5,47 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -75,81; МС (ЭСИ+): 486,3 (M+1); (ЭСИ-): 484,3 (M-1), 520,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (104e).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-карбоксилата (104a).

Соединение 104a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксibenzoата (84a) (7 г, 22,59 ммоль) в пиридине (20 мл), используя 2-метил-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ол (3,53 г, 22,59 ммоль; CAS №: 5272-33-3) и оксид меди(I) (3,23 г, 22,59 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] метил 7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-карбоксилата (104a) (5 г, 71% выход) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 3,89 (с, 3H), 1,55 (с, 6H).

Стадия-2. Получение 2-(7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)пропан-2-ола (104b).

Соединение 104b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-карбоксилата (104a) (4 г, 12,77 ммоль) в THF (60 мл), используя LiBH $_4$ (19,16 мл, 38,3 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (1,23 г, 38,3 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] 2-(7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)пропан-2-ол (104b) (2,86 г, 79% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 5,28 (т, J=5,8, 1,1 Гц, 1H, D $_2$ O заменяемо), 4,55 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,53 (с, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104c).

Соединение 104c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 2-(7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)пропан-2-ола (104b) (2,82 г, 9,89 ммоль) в DCM (180 мл), используя трифенилфосфин (2,85 г, 10,88 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,87 г, 10,38 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 3,99 г, 10,88 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104c) (1,8 г, 41% выход) в виде прозрачного масла, которое после отстаивания становилось белым твердым веществом;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,47 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 6H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104d).

Соединение 104d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104c) (700 мг, 1,57 ммоль) в диоксане (25 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (381 мг, 2,03 ммоль), раствор K $_2$ CO $_3$ (649 мг, 4,69 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (165 мг, 0,24 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюи-

рвали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104d) (585 мг, 79% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,01-7,93 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,48 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 5,23 (с, 2H), 4,13 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 474,3 (M+1); (ЭСИ-): 508,3 (M+Cl).

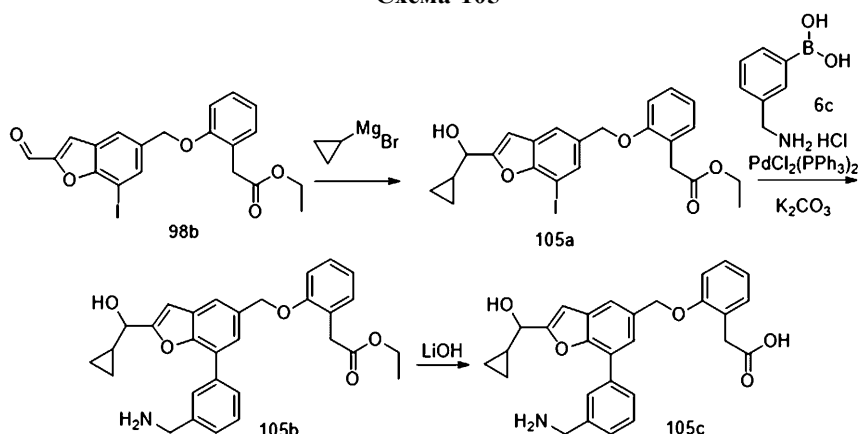
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (104e).

Соединение 104e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (104d) (70 мг, 0,15 ммоль) в MeOH/THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (12,41 мг, 0,30 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 80%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (104e) (20 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88-6,67 (м, 2H), 5,50 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 5,25 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,55 (с, 6H);

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,25-8,13 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,64 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 446,3 (M+1); (ЭСИ-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

Схема-105



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (105c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-(циклопропил(гидрокси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105a).

Соединение 105a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-98, из этил 2-(2-((2-формил-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (500 мг, 1,08 ммоль) в THF (20 мл), используя циклопропилмагнийбромид (1,0 M в THF, 1,185 мл, 1,185 ммоль) при -78°C. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 60%] этил 2-(2-((2-(циклопропил(гидрокси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105a) (227 мг, 42% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,69 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97-6,80 (м, 2H), 5,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,16 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,03 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,34-1,18 (м, 1H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,59-0,28 (м, 4H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105b).

Соединение 105b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(циклопропил(гидрокси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105a) (227 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (109 мг, 0,58 ммоль), раствор K $_2$ CO $_3$ (186 мг, 1,35 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (47 мг, 0,067 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105b)

(150 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (с, 1H), 7,77 (дт, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H, D_2O заменяемо), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,32-1,16 (м, 1H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,58-0,48 (м, 2H), 0,48-0,37 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 486,3 (M+1); (ЭСИ-): 484,3 (M-1), 520,4 (M+Cl).

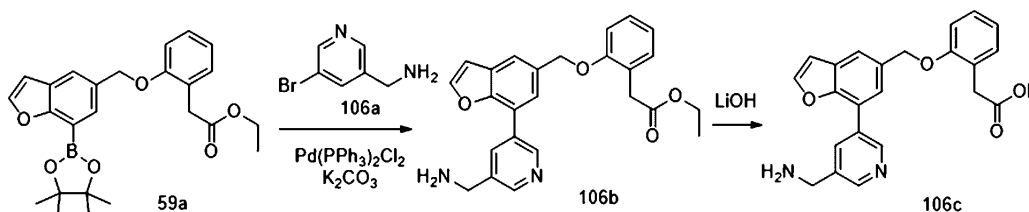
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (105с).

Соединение 105с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (105б) (96 мг, 0,20 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 0,6 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропил(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (105с) (50 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,94 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,87-6,77 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,17 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,33-1,21 (м, 1H), 0,59-0,48 (м, 2H), 0,48-0,33 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 458,3 (M+1); 480,3 (M+Na); (ЭСИ-): 456,4 (M-1), 492,3 (M+Cl).

Схема-106



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (106с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (106б).

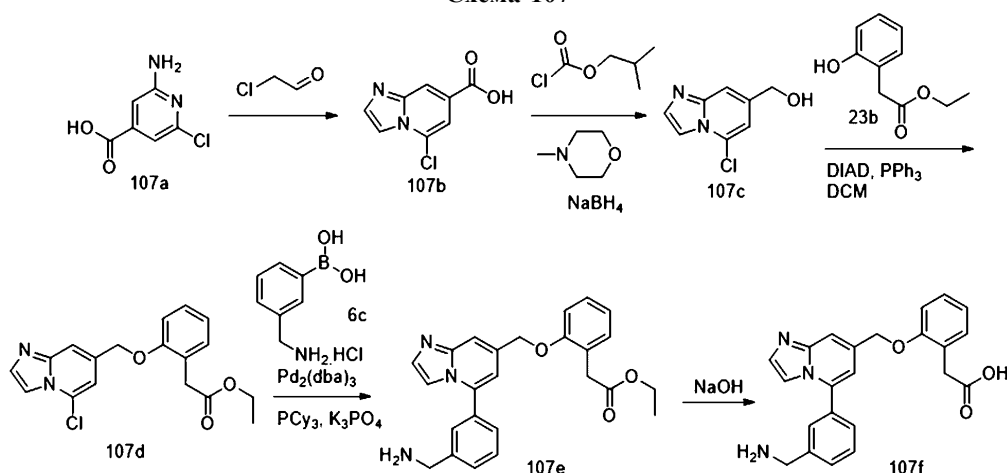
Соединение 106б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (382 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (5-бромпиридин-3-ил)метанамин (106а) (246 мг, 1,31 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (92 мг, 0,13 ммоль) и раствор K_2CO_3 (363 мг, 2,63 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 95°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (106б) (112 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (106с).

Соединение 106с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (106б) (112 мг, 0,27 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34 мг, 0,81 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (106с) (55 мг, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,58 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,15 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,98 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,86-6,77 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,43 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,3 (M+1); 411,2 (M+Na); (ЭСИ-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Схема-107



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (107f).

Стадия-1. Получение 5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (107b).

К раствору 2-амино-6-хлоризоникотиновой кислоты (107a) (0,5 г, 2,90 ммоль; CAS № 6313-55-9) в EtOH (20 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (1,47 мл, 11,59 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с получением 5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (107b) (0,45 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H); МС (ЭСИ+): 197,0 и 199,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 195,1 и 197,1 (M-1).

Стадия-2. Получение (5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (107с).

Соединение 107с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (107b) (0,6 г, 3,05 ммоль), используя N-метилморфолин (0,40 мл, 3,66 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформат (0,48 мл, 3,66 ммоль) и NaBH₄ (0,35 г, 9,16 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] (5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (107с) (0,3 г, 54% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,51 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=5,8, 1,1 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 183,1 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107d).

Соединение 107d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метанола (107с) (0,15 г, 0,82 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,28 г, 1,07 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,19 г, 1,07 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DIAD, 0,39 г, 1,07 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] этил 2-(2-((5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107d) (0,2 г, 71% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ-): 343,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107е).

Соединение 107е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107d) (0,15 г, 0,44 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,12 г, 0,65 ммоль), трикалийфосфат (3 М водный раствор, 0,25 мл, 0,74 ммоль), трициклогексилфосфин (0,04 г, 0,13 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,04 г, 0,04 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 120 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107е) (0,08 г, 44% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1).

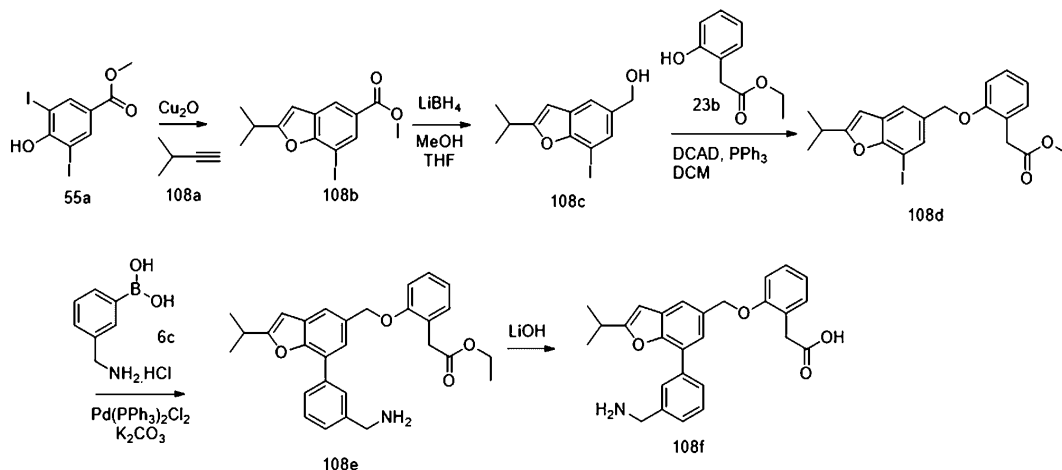
Стадия-5. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (107f).

Соединение 107f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (107е) 0,07 г, 0,17

ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,61 мл, 1,52 ммоль, 2,5 М) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (107f) (0,01 г, 9% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 8,55 (с, 3H), 7,67 (дт, J=14,6, 6,9 Гц, 2H), 7,56 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,44 (дт, J=15,3, 7,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,45 (к, J=2,7 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,16 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 95,72%.

Схема-108



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (108f).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-карбоксилата (108b).

Соединение 108b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-дидиобензоата (55a) (10 г, 24,76 ммоль) в пиридине (10 мл), используя 3-метилбут-1-ин (108a) (1,69 г, 24,76 ммоль; CAS №: 598-23-2) и оксид меди(I) (1,77 г, 12,38 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] метил 7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-карбоксилата (108b) (5,77 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,20-3,07 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия-2. Получение (7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метанола (108c).

Соединение 108c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-карбоксилата (108b) (4,77 г, 13,86 ммоль) в THF (200 мл), используя LiBH₄ (13,86 мл, 27,7 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (1,12 мл, 27,7 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метанола (108c) (2,7 г, 62% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,16-3,00 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108d).

Соединение 108d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метанола (108c) (2,7 г, 8,54 ммоль) в DCM (50 мл), используя трифенилфосфин (2,46 г, 9,39 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,69 г, 9,39 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 3,45 г, 9,39 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108d) (2,8 г, 69% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,18-2,99 (м, 1H), 1,29 (с, 7H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108e).

Соединение 108e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108d) (850 мг, 1,78 ммоль) в диоксане

(20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (433 мг, 2,31 ммоль), раствор K_2CO_3 (737 мг, 5,33 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (187 мг, 0,27 ммоль) при нагревании при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108е) (468 мг, 58% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

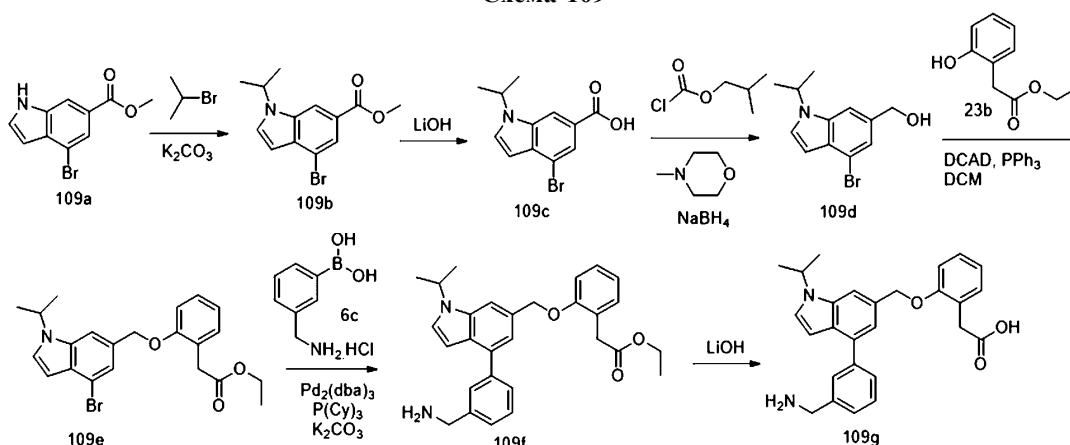
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,97 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=7,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,54 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 6,67 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,18-3,04 (м, 1H), 1,32 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 458,3 (M+1); (ЭСИ-): 492,3 (M+Cl).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (108f).

Соединение 108f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (108е) (225 мг, 0,49 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (62 мг, 1,48 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (108f) (165 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,16 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,01 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,19-3,06 (м, 1H), 1,33 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); (ЭСИ-): 428,4 (M+1); 464,4 (M+Cl).

Схема-109



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (109g).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-карбоксилата (109b) К раствору метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109a) (1,5 г, 5,90 ммоль; CAS № 882679-96-1) в DMF (10 мл) добавляли 2-бромпропан (1,3 мл, 14,76 ммоль), карбонат калия (2,86 г, 20,66 ммоль) и нагревали при $60^\circ C$ в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] с получением метил 4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-карбоксилата (109b) (0,85 г, 49% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,90 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,54 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,92 (м Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 297,4 (M+1).

Стадия-2. Получение 4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (109c).

Соединение 109c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-карбоксилата (109b) (0,8 г, 2,70 ммоль) в THF/MeOH (20 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,68 г, 16,21 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-карбоновой кислоты (109c) (0,7 г, 92% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,96 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,52 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ЭСИ-): 282,2 (M-1). Стадия-3. Получение (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d).

Соединение 109d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (109с) (0,75 г, 2,66 ммоль), используя N-метилморфолин (0,35 мл, 3,19 ммоль) в THF (100 мл), изобутилхлорформиат (0,42 мл, 3,19 ммоль) и NaBH_4 (0,30 г, 7,97 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 100%] (4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метанола (109d) (0,65 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,37 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,58 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,45 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109е).

Соединение 109е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метанола (109d) (0,65 г, 2,42 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,83 г, 3,15 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,57 г, 3,15 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 1,16 г, 3,15 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-60%] этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109е) (0,12 г, 12% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ-): 428,3 и 430,2 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109f).

Соединение 109f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109е) (0,3 г, 0,70 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,2 г, 1,05 ммоль), K_2CO_3 (0,29 г, 2,09 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,07 г, 0,11 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109f) (0,25 г, 79% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

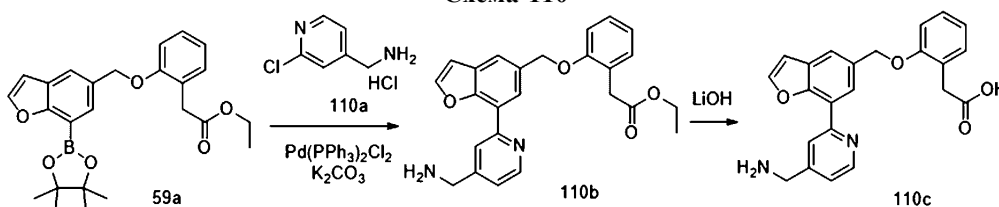
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (с, 3H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,81 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 457,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 491,6 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 97,55%.

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (109g).

Соединение 109g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109f) (0,04 г, 0,09 ммоль) в THF/MeOH (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,02 г, 0,53 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (109g) (0,02 г, 56% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (с, 1H), 8,33 (с, 4H), 7,80 (с, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,61 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,11 (м, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,81 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ-): 427,5 (M-1).

Схема-110



Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (110с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (110b).

Соединение 110b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (330 мг, 0,76 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (2-хлорпиридин-4-ил)метанамингидрохлорид (110а) (203

мг, 1,14 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (80 мг, 0,11 ммоль) и раствор K_2CO_3 (314 мг, 2,27 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar и нагревание при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (110b) (220 мг, 70% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

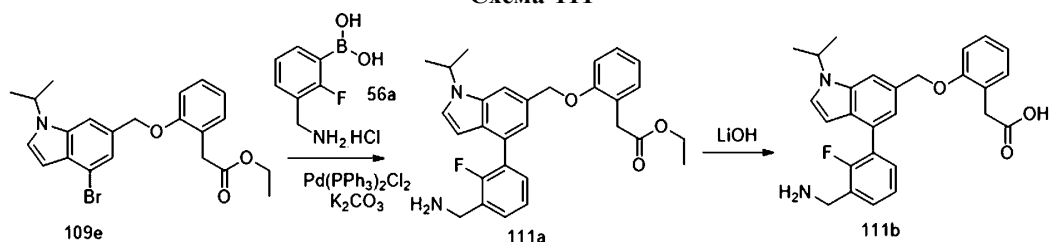
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,73 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,41 (с, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=5,2, 1,5 Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,23 (к, J=6,0 Гц, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,3 (M+1); (ЭСИ-): 451,4 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (110с).

Соединение 110с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (110b) (133 мг, 0,32 ммоль) в MeOH/THF (20 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (27 мг, 0,64 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(4-(аминометил)пиридин-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (110с) (72 мг, 58% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,68 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=5,3, 1,5 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,23 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,3 (M+1); (ЭСИ-): 387,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).

Схема-111



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (111b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (111a).

Соединение 111a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109e) (0,4 г, 0,93 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (0,29 г, 1,39 ммоль), K_2CO_3 (0,39 г, 2,79 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,10 г, 0,14 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при $100^\circ C$ в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (111a) (0,31 г, 70% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

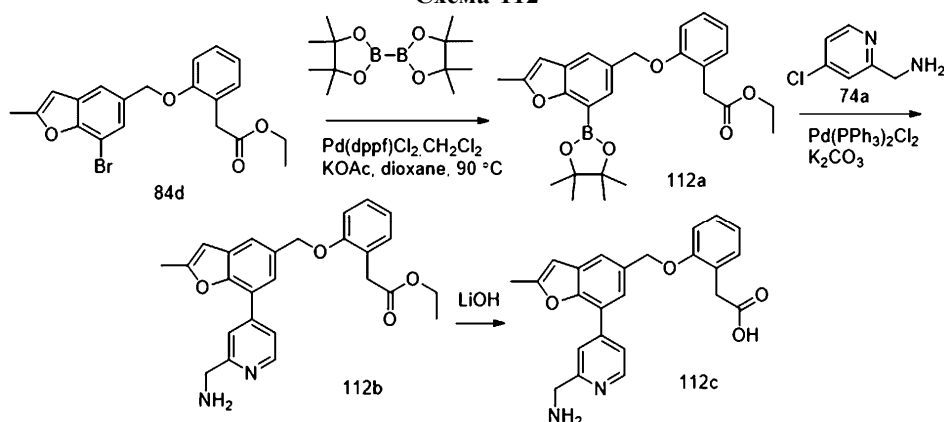
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (с, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 3H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,38 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,81 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,90; МС (ЭСИ+): 475,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 509,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 91,15%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (111b).

Соединение 111b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (111a) (0,15 г, 0,32 ммоль) в THF/MeOH (8 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,066 г, 1,58 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (111b) (0,03 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (с, 1H), 8,46 (с, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,56 (м, 3H), 7,38 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 2H), 6,90 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,37 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,16 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -118,84; МС (ЭСИ+): 447,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 445,4 (M-1), 481,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 90,91%.

Схема-112



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (112с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112а).

Соединение 112а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84d) (5 г, 12,40 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (4,72 г, 18,60 ммоль, CAS №: 73183-34-3), ацетат калия (3,65 г, 37,2 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,01 г, 1,240 ммоль) в безводном диоксане (100 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112а) (5,2 г, 93% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 6,58 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,33 (с, 12H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112b).

Соединение 112b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112а) (1,5 г, 3,33 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (0,71 г, 5,00 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,35 г, 0,500 ммоль) и раствор K_2CO_3 (1,38 г, 9,99 ммоль) в воде (5 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112b) (616 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,59 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,09-8,03 (м, 1H), 7,96 (дд, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,36-4,23 (м, 2H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,3 (M+1); (ЭСИ-): 465,4 (M+Cl).

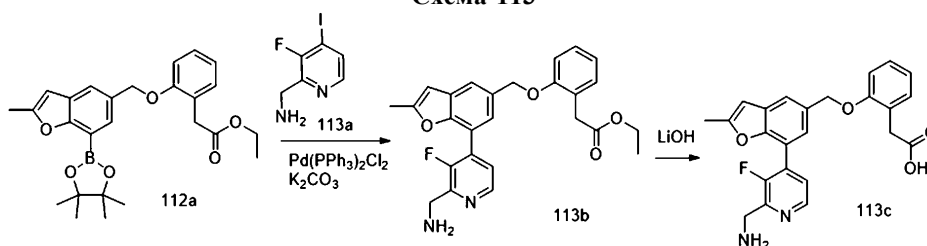
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (112с).

Соединение 112с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112b) (332 мг, 0,77 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (65 мг, 1,54 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (112с) (278 мг, 90% выход), соль HCl , в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (дд, $J=5,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 7,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,72

(с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1); (ЭСИ-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Схема-113



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (113с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (113b).

Соединение 113b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (112a) (500 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (8 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (200 мг, 0,79 ммоль; CAS № 1805589-86-9), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (83 мг, 0,12 ммоль) и раствор K_2CO_3 (329 мг, 2,38 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 1 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (113b) (170 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

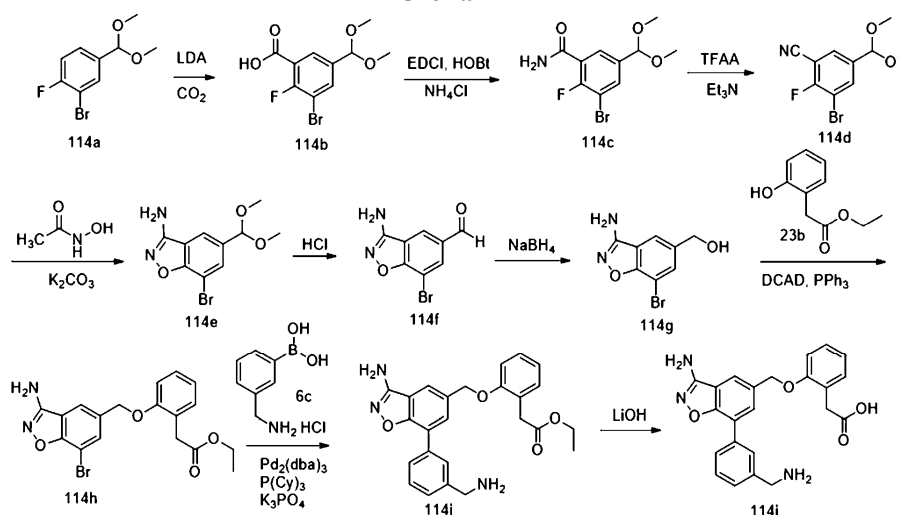
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 7,78 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,45 (с, 4H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,74; МС (ЭСИ+): 449,3 (M+1); (ЭСИ-): 483,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (113с).

Соединение 113с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил) метокси)фенил)ацетата (113b) (112 мг, 0,25 ммоль) в MeOH/THF (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,50 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (113с) (67 мг, 64% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,28 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,69-8,54 (м, 4H, частично D $_2$ O заменяемо), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,45-4,28 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,45 (с, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,55; МС (ЭСИ+): 421,3 (M+1); (ЭСИ-): 455,3 (M+Cl).

Схема-114



Получение

2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (114j).

Стадия-1. Получение 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензойной кислоты (114b).

К раствору диизопропиламида лития (7,23 мл, 14,45 ммоль) в THF (30 мл), охлажденному до -78°C , добавляли раствор 2-бром-4-(диметоксиметил)-1-фторбензола (114a) (3 г, 12,04 ммоль; CAS № 81358-65-8) в THF (10 мл) и перемешивали при -78°C в течение 25 мин. Реакционную смесь гасили сухим льдом и перемешивали при -78°C в течение 1 ч и оставляли нагреваться до КТ на протяжении периода 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), этилацетатом (100 мл) и подкисляли 4N HCl до pH 4. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (75 мл). Органические слои объединяли промывали соевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензойной кислоты (114b) (2,56 г, 73% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ-): 291,1 и 293,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензамида (114c)

К суспензии 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензойной кислоты (114b) (2,4 г, 8,19 ммоль), хлорида аммония (1,314 г, 24,57 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (0,111 г, 0,819 ммоль) в DMF (35 мл) добавляли гидрохлорид N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин (2,355 г, 12,28 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,85 мл, 16,38 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2×75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] с получением 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензамид (114c) (435 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,60 (дд, J=6,2, 2,1 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,27 (д, J=0,7 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -108,83; МС (ЭСИ-): 326,1 и 328,1 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензонитрила (114d).

К раствору 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензамида (114c) (418 мг, 1,431 ммоль) и триэтиламина (0,598 мл, 4,29 ммоль) в DCM (20 мл), охлажденному до 0°C , добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,298 мл, 2,147 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (75 мл), промывали 1N NaHCO₃ (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] с получением 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензонитрила (114d) (366 мг, 93%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01 (дд, J=6,7, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,28 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -103,08.

Стадия-4. Получение 7-бром-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин (114e).

К раствору 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензонитрила (114d) (350 мг, 1,277 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли N-гидроксиацетамид (288 мг, 3,83 ммоль), карбонат калия (529 мг, 3,83 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] с получением 7-бром-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин (114e) (162 мг, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,65 (с, 2H), 5,51 (с, 1H), 3,26 (с, 6H); МС (ЭСИ-): 321,1 (M+Cl).

Стадия-5. Получение 3-амино-7-бромбензо[d]изоксазоле-5-карбальдегида (114f).

К раствору 7-бром-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-3-амин (114e) (155 мг, 0,540 ммоль) в THF (4 мл) добавляли конц. хлороводород (0,112 мл, 1,350 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Добавляли дополнительную порцию конц. HCl (0,25 мл) и продолжали перемешивание реакционной смеси при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) промывали 1N NaHCO₃ (40 мл), соевым раствором (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-амино-7-бромбензо[d]изоксазоле-5-карбальдегида (114f) (137 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,99 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 239,1 (M-1).

Стадия-6. Получение (3-амино-7-бромбензо[d]изоксазоле-5-ил)метанола (114g).

К раствору 3-амино-7-бромбензо[d]изоксазоле-5-карбальдегида (114f) (135 мг, 0,560 ммоль) в THF (15 мл) охлаждали до 0°C добавляли борогидрид натрия (42,4 мг, 1,120 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 21 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (40 мл), соевым раствором (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от

1:0 до 0:1)] с получением (3-амино-7-бромбензо[d]изоксазол-5-ил)метанола (114g) (101 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,57 (с, 2H), 5,42 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,4 Гц, 2H); МС (ЭСИ-): 241,2 (M-1).

Стадия-7. Получение этил 2-(2-((3-амино-7-бромбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114h).

Соединение 114h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (3-амино-7-бромбензо[d]изоксазол-5-ил)метанола (114g) (95 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл), используя трифенилфосфин (154 мг, 0,59 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (176 мг, 0,98 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 215 мг, 0,59 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(2-((3-амино-7-бромбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114h) (189 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 439,2 (M+Cl).

Стадия-8. Получение этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114i).

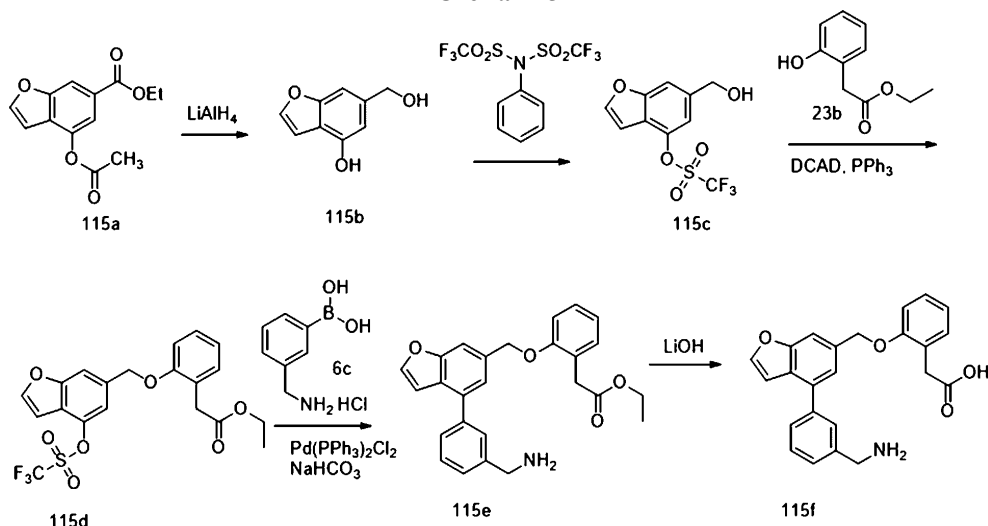
Соединение 114i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((3-амино-7-бромбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114h) (100 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (69 мг, 0,37 ммоль), трициклогексилфосфин (41,5 мг, 0,148 ммоль), раствор трикалийфосфата (0,14 мл, 0,42 ммоль, 3 М), воду (0,1 мл) и Pd₂(dba)₃ (68 мг, 0,074 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar в микроволновой печи при 125°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114i) (5 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 432,3 (M+1) и 454,3 (M+Na).

Стадия-9. Получение 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (114j).

Соединение 114j получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (114i) (5 мг, 0,012 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (5 мг, 0,12 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 1:2)] 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (114j) (3 мг, 64%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,51 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 404,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 91,21%.

Схема-115



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (115f).

Стадия-1. Получение 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ола (115b).

К раствору этил 4-ацетоксиметилбензофуран-6-карбоксилата (115a) (2 г, 8,06 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Yang, Xinye et al.; в WO 2017036404 (A1) - 2017-03-09) в THF (30 мл) охлаждали до 0°C добавляли алюмогидрид лития (0,612 г, 16,11 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь осторожно гасили 20% водн. Na₂SO₄ (20 мл), водой (100 мл) и экстрагиро-

вали этилацетатом (150 и 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] с получением 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ол (115b) (883 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,85 (с, 1H), 7,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (п, J=0,9 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 6,60-6,58 (м, 1H), 5,17 (уш. с, 1H), 4,49 (уш. с, 2H); МС (ЭСИ-): 163,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (115c).

К раствору 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ола (115b) (860 мг, 5,24 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1910 мг, 5,24 ммоль), триэтиламин (1,460 мл, 10,48 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (2x60 мл), соевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] с получением 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (115c) (1,239 г, 80% выход) в виде светло-коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,71 (п, J=0,9 Гц, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 7,02 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 5,58-5,47 (м, 1H), 4,68-4,62 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -72,88; МС (ЭСИ-): 331,1 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d).

Соединение 115d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (115c) (1,18 г, 3,98 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (1,567 г, 5,98 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,077 г, 5,98 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 2,194 г, 5,98 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 5:1)] этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d) (1,624 г, 89% выход) в виде светло-коричневой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,96-6,89 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -72,74; (ЭСИ+): 481,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115e).

Соединение 115e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d) (500 мг, 1,091 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (307 мг, 1,636 ммоль), раствор бикарбоната натрия (275 мг, 3,27 ммоль) в воде (1 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (230 мг, 0,327 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115e) (295 мг, 65% выход) в виде коричневой смолы;

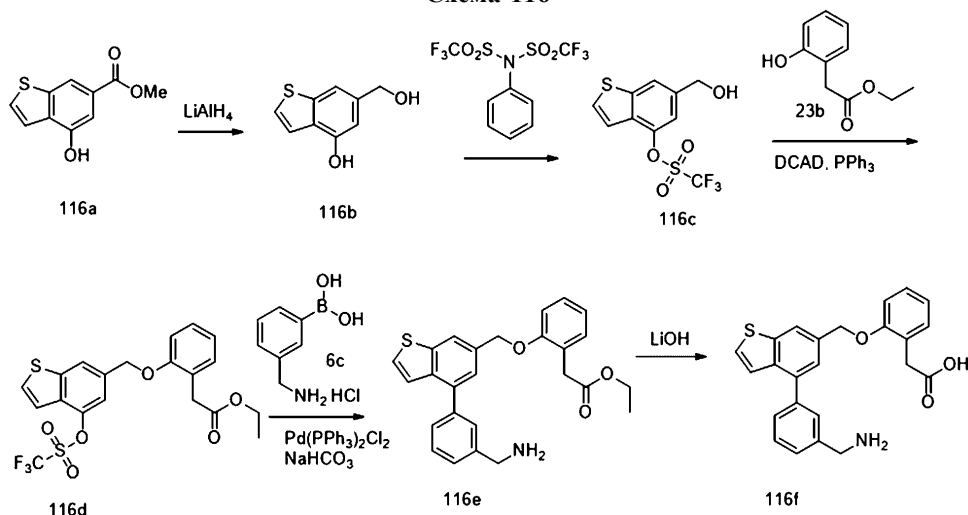
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,56-7,33 (м, 4H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (115f).

Соединение 115f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115e) (200 мг, 0,48 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (124 мг, 2,89 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (115f) (125 мг, выход: 67%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,14 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,39 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1), 410,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 386,3 (M-1), 422,2 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,26%.

Схема-116



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (116f).

Стадия-1. Получение 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ола (116b).

Соединение 116b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-115 из метил 4-гидроксибензо[b]тиофен-6-карбоксилата (116a) (950 мг, 4,56 ммоль; CAS № 314725-14-9) в THF (15, используя алюмогидрид лития (260 мг, 6,84 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ол (116b) (545 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,92 (с, 1H), 7,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=5,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 6,72-6,70 (м, 1H), 5,20 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,53-4,49 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 181,05 (M+1), 203,05 (M+Na); МС (ЭСИ-): 179,10 (M-1).

Стадия-2. Получение 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (116c).

Соединение 116c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-116, из 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ола (116b) (535 мг, 2,97 ммоль) в DMF (12 мл), используя 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1082 мг, 2,97 ммоль) и триэтиламин (0,828 мл, 5,94 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (116c) (720 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (м, 1H), 7,99 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=5,6, 0,8$ Гц, 1H), 5,54 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=5,7$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,06; МС (ЭСИ+): МС (ЭСИ-): 311,10 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116d).

Соединение 116d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (116c) (110 мг, 0,352 ммоль) в DCM (4 мл), используя трифенилфосфин (139 мг, 0,53 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (95 мг, 0,53 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 194 мг, 0,53 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116d) (115 мг, 69% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,46 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -72,96; МС (ЭСИ+): 497,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 473,1 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116e).

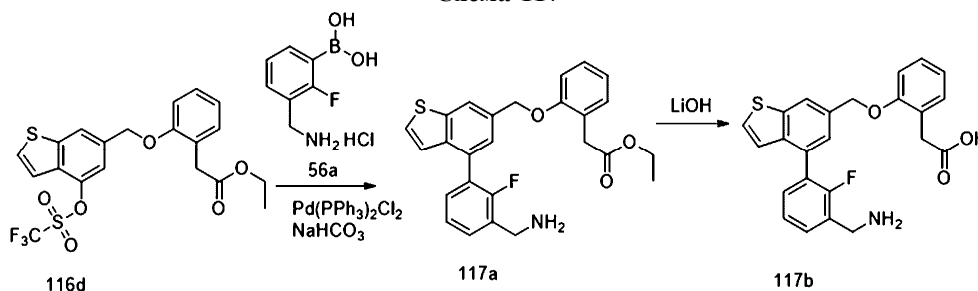
Соединение 116e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116d) (172 мг, 0,363 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (102 мг, 0,544 ммоль), раствор бикарбоната натрия (91 мг, 1,088 ммоль) в воде (1 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (76 мг, 0,109 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 95°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали ди-

хлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116e) (38 мг, 24% выход) в виде бесцветной смолы; МС (ЭСИ+): 432,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (116f).

Соединение 116f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116e) (35 мг, 0,081 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,49 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (116f) (24 мг, 74% выход) в виде грязно-белого твердого вещества ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,61 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,45 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 404,3 (M+1), 426,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 402,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 90,05%.

Схема-117



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (117b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (117a).

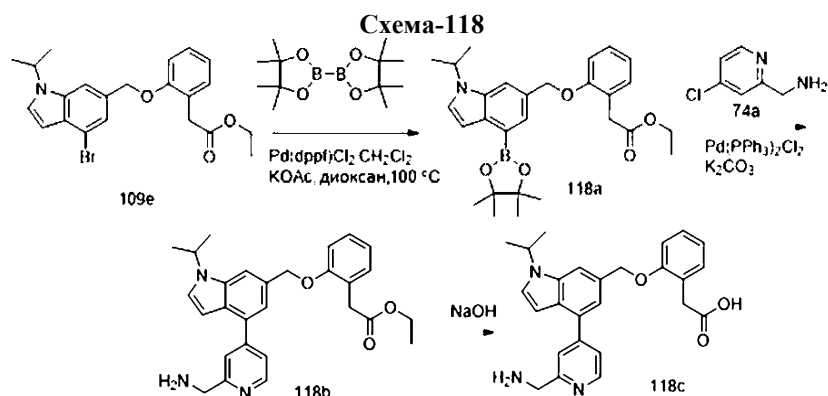
Соединение 117a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116d) (300 мг, 0,632 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (195 мг, 0,95 ммоль), раствор бикарбоната натрия (159 мг, 1,9 ммоль) в воде (0,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (133 мг, 0,19 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (117a) (225 мг, 79% выход) в виде коричневой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11-8,08 (м, 1H), 7,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,59 (тд, J=7,0, 2,5 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,38-7,19 (м, 4H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -122,29; МС (ЭСИ+): 450,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (117b).

Соединение 117b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (117a) (200 мг, 0,445 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (114 мг, 2,67 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (117b) (91 мг, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,83 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,69 (тд, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,48; МС (ЭСИ+): 422,1 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 99,60%; расчет анализа для C₂₄H₂₀FNO₃S·1,0HCl·1,0H₂O: C, 60,56; H, 4,87; N, 2,94; Cl, 7,45; наблюдаемое: C, 60,69; H, 4,66; N, 2,95; Cl, 7,22.



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (118с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118а).

Соединение 118а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (109е) (0,9 г, 2,09 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (0,80 г, 3,14 ммоль, CAS №: 73183-34-3), ацетат калия (0,62 г, 6,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,26 г, 0,31 ммоль) в безводном диоксане (30 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH 9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118а) (0,6 г, 60% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (с, 1H), 7,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,76 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,44 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,32 (д, J=2,0 Гц, 12H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 479,4 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118b).

Соединение 118b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118а) (0,6 г, 1,26 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (0,216 мл, 1,885 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,13 г, 0,19 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,43 г, 3,14 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118b) (0,3 г, 52% выход) в виде желтого твердого вещества;

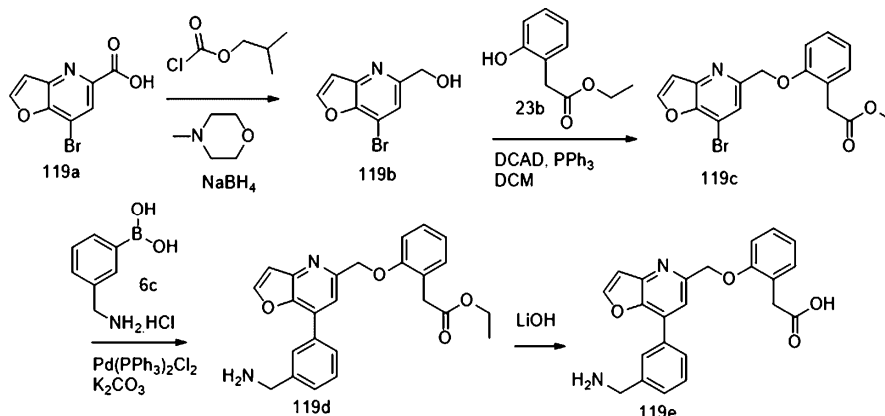
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,92-4,77 (м, 1H), 4,30 (к, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 458,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 492,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 96,70%.

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (118с).

Соединение 118с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118b) (0,15 г, 0,33 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,07 г, 1,64 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (118с) (0,04 г, 27% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 3H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,84 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 430,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 428,5 (M-1), 464,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 96,70%.

Схема-119



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (119е).

Стадия-1. Получение (7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанола (119б).

Соединение 119б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (119а) (800 мг, 3,31 ммоль, приобретенной у PharmaBlock, PB95208), используя *N*-метилморфолин (0,44 мл, 3,97 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформат (0,52 мл, 3,97 ммоль) и NaBH₄ (375 мг, 9,92 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки (7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанола (119б) (580 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,20 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 5,59 (т, *J*=6,0 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,64 (д, *J*=6,0 Гц, 2H); МС (ЭСИ-): 226,0, 227,0 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119с).

Соединение 119с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метанола (119б) (380 мг, 1,67 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (481 мг, 1,83 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23б) (330 мг, 1,83 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 673 мг, 1,83 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119с) (450 мг, 69% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,28 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,25 (д, *J*=7,3 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,94 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,05 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,11 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 412,1; 414,1 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119д).

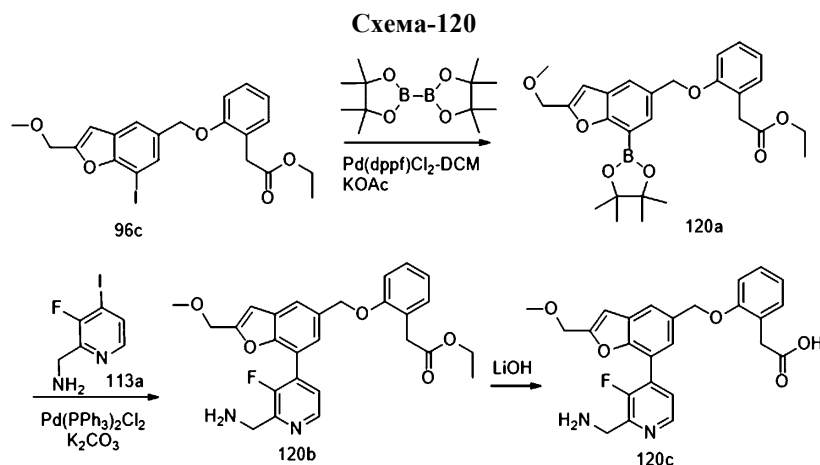
Соединение 119д получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромфуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119с) (110 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (79 мг, 0,42 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (39,6 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (117 мг, 0,85 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119д) (95 мг, 81% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,13 (с, 1H), 8,06-8,00 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 3H), 7,10 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, *J*=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,15 (к, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,93 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 0,96 (т, *J*=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,2 (M+1); (ЭСИ-): 415,3 (M-1); 451,2 (M+Cl).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (119е).

Соединение 119е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119д) (60 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-*b*]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (119е) (36 мг, 64% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52-8,34 (м, 4H, частично D₂O заменяемо), 8,14 (с, 1H), 8,06 (дт, J=6,6, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,16 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,4 (M+1); (ЭСИ-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (120с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120а).

Соединение 120а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (96с) (3 г, 6,25 ммоль), используя бис(пинаколато)дйбор (2,38 г, 9,37 ммоль), ацетат калия (1,84 г, 18,74 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,77 г, 0,94 ммоль) в безводном диоксане (30 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120а) (1,8 г, 60% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,90 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,04-3,98 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 1,05-1,01 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 503,4 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120b).

Соединение 120b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120а) (1334 мг, 2,78 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113а) 500 мг, 1,99 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (209 мг, 0,30 ммоль) и раствор K₂CO₃ (823 мг, 5,95 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120b) (455 мг, 48% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,38 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (339 МГц, DMSO) δ -128,76; МС (ЭСИ+): 479,2 (M+1); 501,2 (M+Na); (ЭСИ-): 477,3 (M-1).

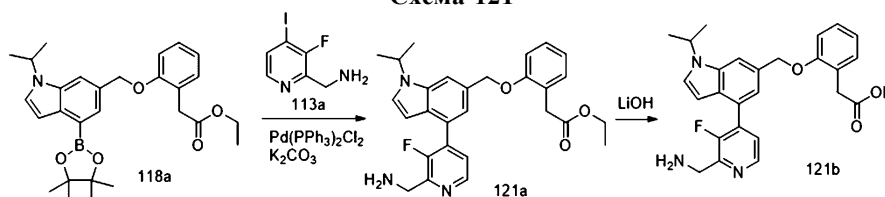
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (120с).

Соединение 120с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120b) (255 мг, 0,53 ммоль) в MeOH/THF (8 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (56 мг, 1,33 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (120с) (140 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,63 (дд, J=4,9, 1,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 3H,

D₂O заменяемо), 7,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (339 МГц, DMSO) δ -128,57; МС (ЭСИ+): 451,2 (M+1); (ЭСИ-): 449,3 (M-1).

Схема-121



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (121b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (121a).

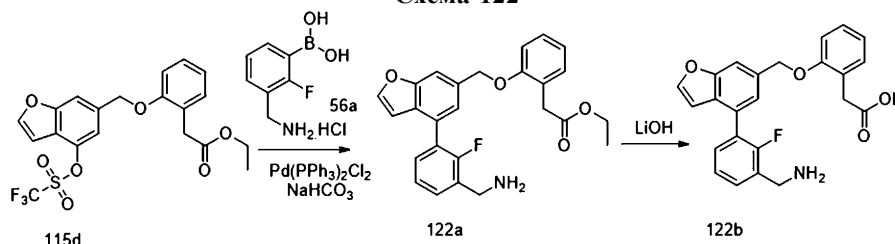
Соединение 121a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (118a) (0,85 г, 1,79 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (0,3 г, 1,19 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,13 г, 0,18 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,41 г, 2,98 ммоль) в воде (1,0 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (121a) (0,1 г, 18% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 475,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 474,5 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (121b).

Соединение 121b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (121a) (0,1 г, 0,210 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (44 мг, 1,05 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (121b) (0,04 г, 43% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,52-8,46 (уш. с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,40 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,84 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -129,76; МС (ЭСИ+): 448,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 446,5 (M-1), 482,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 95,70%.

Схема-122



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (122b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (122a).

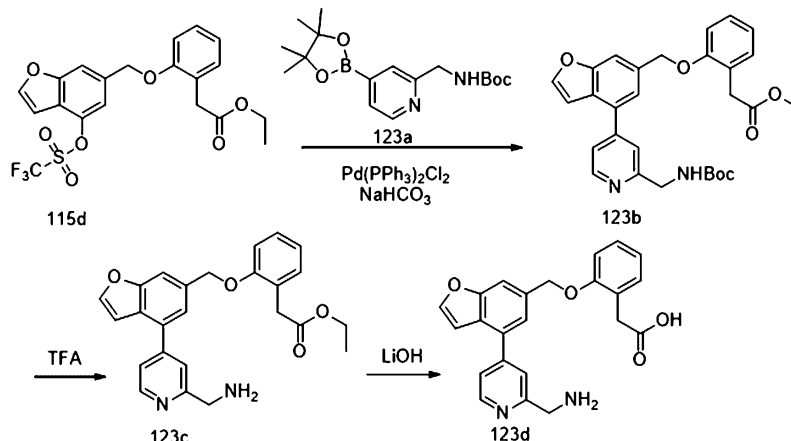
Соединение 122a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d) (500 мг, 1,091 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (336 мг, 1,636 ммоль), раствор бикарбоната натрия (275 мг, 3,27 ммоль) в воде (1 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (230 мг, 0,327 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 95°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (122a) (147 мг) в виде желтой смолы (147 мг, 31%). МС (ЭСИ+): 434,4 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (122b).

Соединение 122b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (122a) (147 мг, 0,339 ммоль) в THF (7 мл) и MeOH (7 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (87 мг, 2,04 ммоль) в воде (7 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (122b) (44 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 406,4 (M+1), 428,4 (M+Na); МС (ЭСИ-): 404,5 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 96,40%.

Схема-123



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (123d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123b).

Соединение 123b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d) (500 мг, 1,09 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123a) (547 мг, 1,64 ммоль; CAS № 1425334-54-8), раствор бикарбоната натрия (275 мг, 3,27 ммоль) в воде (1 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (230 мг, 0,327 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 95°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали гексанам/этилацетата (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123b) (177 мг, 31%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (дд, J=5,0, 0,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 4H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,32 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 539,5 (M+Na); МС (ЭСИ-): 515,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123c).

Соединение 123c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123b) (160 мг, 0,31 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,24 мл, 3,10 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DCM/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123c) (136 мг, 83% выход) в виде светло-коричневой смолы.

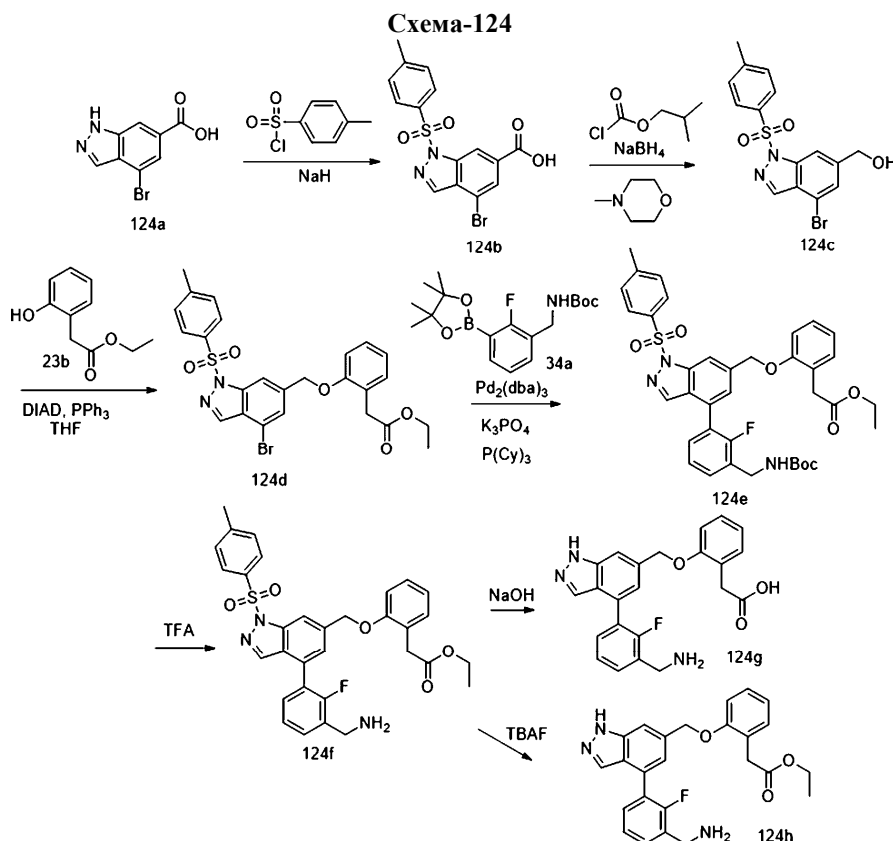
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,74 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,4 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (123d).

Соединение 123d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (123c) (100 мг, 0,19 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (62 мг, 1,44 ммоль) в воде (7 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на

колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (123d) (25 мг, 33% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81 (д, J=13,5 Гц, 2H), 7,72 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,45 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (124g) и этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124h).

Стадия-1. Получение 4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (124b).

Соединение 124b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из 4-бром-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (124a) (1,00 г, 4,15 ммоль; CAS № 885523-43-3) в DMF (25 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 0,332 г, 8,30 ммоль), тозил-Cl (0,870 г, 4,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (124b) (1,292 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 395,0; 397,0 (M+2).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метанола (124c).

Соединение 124c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (124b) (1,28 г, 3,24 ммоль), используя N-метилморфолин (0,427 мл, 3,89 ммоль) в THF (30 мл), изобутилхлорформиат (0,51 мл, 3,89 ммоль) и NaBH₄ (0,368 г, 9,72 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] (4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метанола (124c) (0,438 г, 36% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,16-8,09 (м, 1H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 5,64 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 403,1, 405,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 479,1, 481,1 (M+Cl), 415,1, 417,1 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124d).

Соединение 124d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метанола (124c) (0,422 г, 1,107 ммоль) в THF (25 мл), используя трифенилфосфин (0,377 г, 1,439 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,259 г, 1,439 ммоль) и DIAD (0,280 мл, 1,439 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0 до 100%] этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124d) (0,406 г, 68% выход) в виде бледно-

желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 543,1; 545,1 (M+2).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124e).

Соединение 124e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124d) (400 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (6 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34a) (0,388 г, 1,104 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,736 мл, 2,208 ммоль), трициклогексилфосфин (0,062 г, 0,221 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,067 г, 0,074 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%] этил 2-(2-((4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124e) (0,175 г, 35% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 710,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 722,2 (M+Cl).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124f).

Соединение 124f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124e) (0,17 г, 0,247 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,29 мл, 3,71 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124f) (0,061 г, 42% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,43-8,10 (м, 3H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,71-7,57 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 588,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 622,4 (M+Cl).

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (124g).

Соединение 124g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124f) (0,058 г, 0,099 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,493 мл, 0,987 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (124g) (0,027 г, 68% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

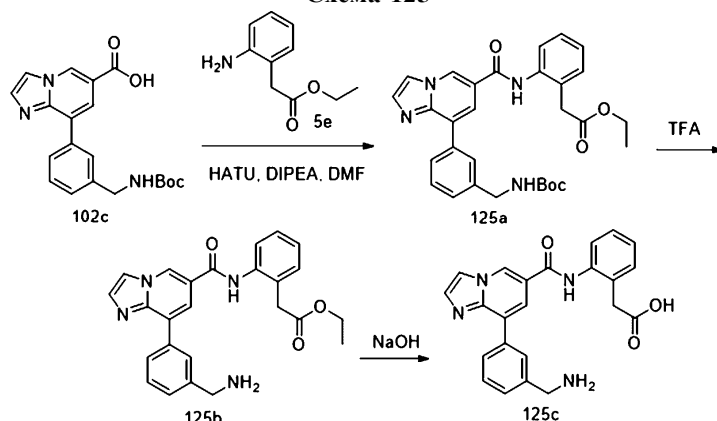
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,30 (с, 1H), 8,39 (с, 3H), 8,05 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,25-4,13 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,45; МС (ЭСИ+): 406,3 (M+1), 811,4 (2M+1); МС (ЭСИ-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl), 809,5 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 92,19%.

Стадия-7. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124h).

Соединение 124h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-58, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124f) в THF (20 мл), используя фторид тетрабутиламония (1,415 г, 5,41 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124h) (0,014 г, 6% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,32 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,38 (с, 4H, D₂O заменяемо, 3H), 8,06 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 3H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,31-4,10 (м, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,55; МС (ЭСИ+): 434,4 (M+1); 456,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 468,4 (M+Cl); 901,6 (2M+Cl).

Схема-125



Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)уксусной кислоты (125с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125а).

Соединение 125а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (102с) (0,350 г, 0,953 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (0,205 г, 1,143 ммоль), DIPEA (0,830 мл, 4,76 ммоль) и HATU (0,543 г, 1,429 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г элюировали метанолом в DCM от 0 до 20%) этил 2-(2-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125а) (0,388 г, 77% выход) в виде желтого сиропа; МС (ЭСИ-): 527,4 (M-1).

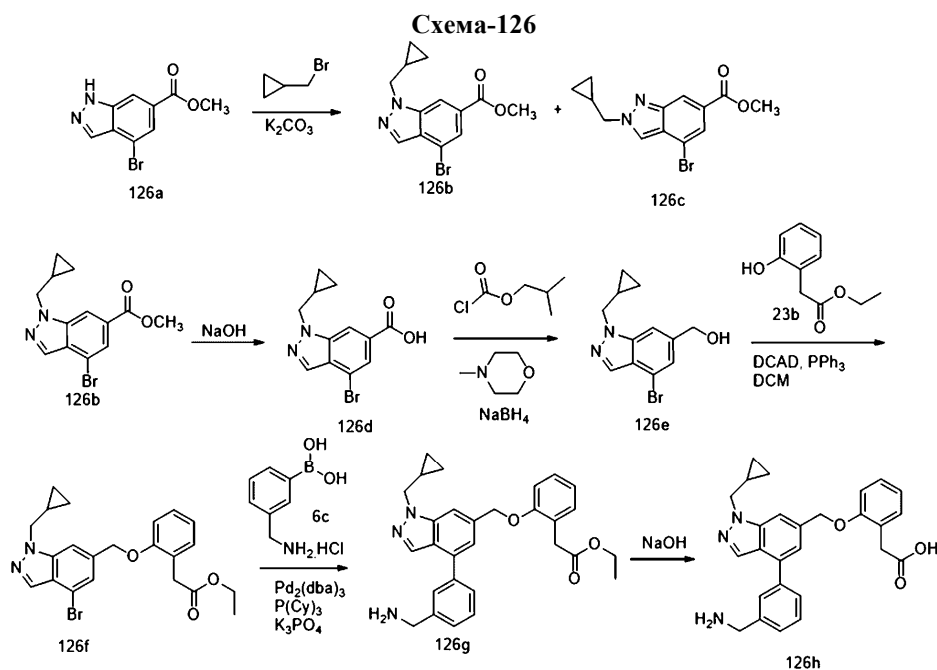
Стадия-2. Получение этил 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125b).

Соединение 125b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(8-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125а) (0,371 г, 0,702 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,811 мл, 10,53 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125b) (0,138 г, 46% выход) в виде белого твердого вещества; ¹H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,63 (с, 3H), 8,57-8,50 (м, 2H), 8,25-8,12 (м, 2H), 8,07-7,92 (м, 1H), 7,76-7,61 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 4H), 4,25-4,12 (м, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 429,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 463,3 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)уксусной кислоты (125с).

Соединение 125с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)ацетата (125b) (0,065 г, 0,152 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,379 мл, 0,758 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(8-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксимидо)фенил)уксусной кислоты (125с) (0,027 г, 44% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,3 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 10,61 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,52 (с, 1H), 8,61 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,48-7,22 (м, 4H), 4,24-4,13 (м, 2H), 3,72 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1); 801,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 399,3 (M-1); 799,5 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,60%.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (126h).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксилата (126b) и метил 4-бром-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-6-карбоксилата (126c).

Соединения 126b и 126c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-109, из метил 4-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (126a) (2,103 г, 8,24 ммоль; CAS № 885518-47-8) в DMF, используя (бромметил)циклопропан (1,201 мл, 12,37 ммоль) и карбонат калия (2,279 г, 16,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] метил 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксилата (126b) (0,952 г, 37% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,46 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,39-1,21 (м, 1H), 0,56-0,36 (м, 4H) и метил 4-бром-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-6-карбоксилата (126c) (0,821 г, 32% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,55-1,32 (м, 1H), 0,67-0,44 (м, 4H).

Стадия-2. Получение 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (126d).

Соединение 126d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоксилата (126b) (0,930 г, 3,01 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (10 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 6,02 мл, 12,03 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (126d) (0,839 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,43 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,39-1,19 (м, 1H), 0,56-0,45 (м, 2H), 0,45-0,35 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 293,2 (М-2).

Стадия-3. Получение (4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метанола (126e).

Соединение 126e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (126d) (0,821 г, 2,78 ммоль), используя N-метилморфолин (0,367 мл, 3,34 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформиат (0,438 мл, 3,34 ммоль) и NaBH₄ (0,316 г, 8,35 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] (4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метанола (126e) (0,735 г, 94% выход) в виде густого желтого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00-7,94 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 5,44 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=5,8, 0,9 Гц, 2H), 4,30 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,33-1,21 (м, 1H), 0,53-0,43 (м, 2H), 0,42-0,34 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 303,1 (М+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126f).

Соединение 126f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метанола (126e) (0,722 г, 2,57 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,741 г, 2,82 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,509 г, 2,82

ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (1,037 г, 2,82 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 50%] этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126f) (1,01 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 465,2; 467,2 (M+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126g).

Соединение 126g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126f) (0,500 г, 1,128 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,255 г, 1,692 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 2,60 мл, 3,38 ммоль), трициклогексилфосфин (0,190 г, 0,677 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,207 г, 0,226 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126g) (119 мг, 79% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

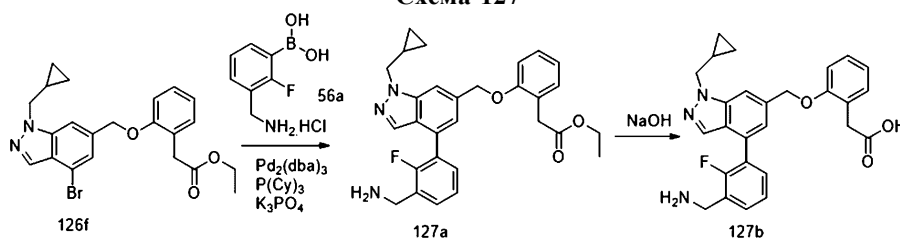
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,65-7,51 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,35 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,21-4,09 (м, 2H), 4,02-3,87 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,41-1,20 (м, 1H), 1,06-0,93 (м, 3H), 0,56-0,34 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 470,4 (M+1); 939,6 (2M+1); МС (ЭСИ-): 504,4 (M+Cl), 973,7 (2M+Cl); расчет анализа для C₂₉H₃₁N₃O₃·HCl·1,25H₂O: С, 65,90; Н, 6,58; Cl, 6,71; N, 7,95; наблюдаемое С, 65,92; Н, 6,46; Cl, 7,14; N, 7,94.

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (126h).

Соединение 126h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126g) (0,056 г, 0,119 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,298 мл, 0,596 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (126h) (0,016 г, 30% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,1 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 8,42-8,29 (м, 3H, D₂O заменяемо), 8,30 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,35 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,22-4,06 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,40-1,20 (м, 1H), 0,53-0,35 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 442,3 (M+1); 883,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 440,4 (M-1); 476,3 (M+Cl), 881,7 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 94,67%.

Схема-127



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (127b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (127a).

Соединение 127a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (126f) (0,45 г, 1,015 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновую кислоту (56a) (0,257 г, 1,523 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 2,342 мл, 3,05 ммоль), трициклогексилфосфин (0,171 г, 0,609 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,186 г, 0,203 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] соединения 127a (0,255 г, 52% выход) в виде свободного основания, 120 мгс данного свободного основания подвергали обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (127a) (44 мг, 37%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,02 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66

(т, J=7,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,35 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,39-1,21 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,56-0,36 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,61; МС (ЭСИ+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); МС (ЭСИ-): 522,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,48%; расчет анализа для: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2,0\text{H}_2\text{O} \cdot 1,0\text{HCl}$: С, 62,19; Н, 6,30; N, 7,50; наблюдаемое: С, 62,22; Н, 6,23; N, 7,54.

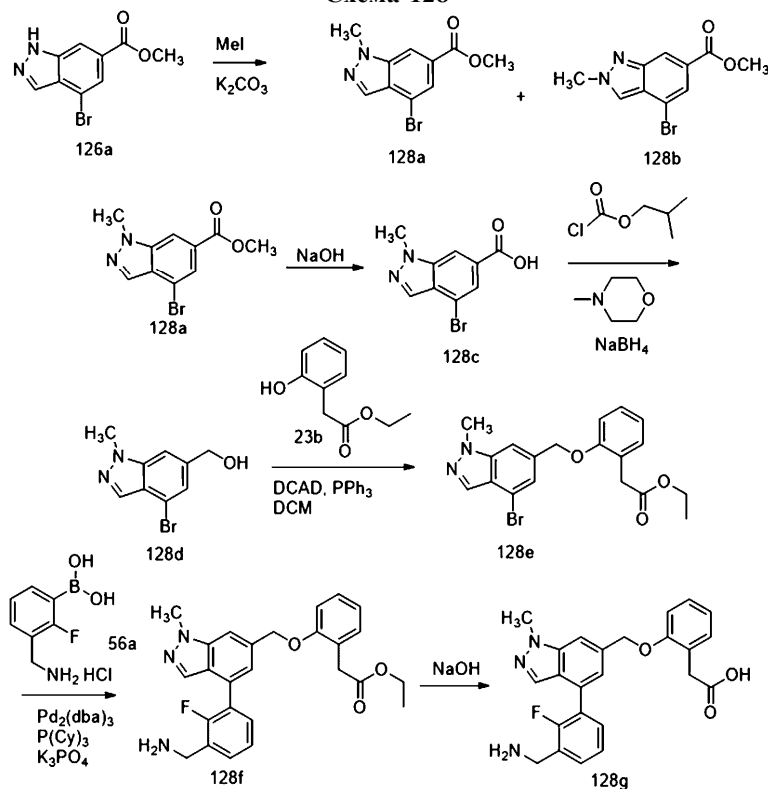
Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (127b).

Соединение 127b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (127a) (0,132 г, 0,271 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,677 мл, 1,354 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (127b) (0,050 г, 40% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,2 (уш. с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,44 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,01 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,34 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,27-4,08 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,41-1,17 (м, 1H), 0,59-0,33 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,56; МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 458,4 (M-1); 494,3 (M+Cl), 917,7 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,97%.

Схема-128



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (128g).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата (128a) и метил 4-бром-2-метил-2H-индазол-6-карбоксилата (128b).

Соединения 128a и 128b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-109, из метил 4-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (126a) (2,00 г, 8,30 ммоль) в DMF, используя иодметан (1,291 мл, 20,74 ммоль) и карбонат калия (4,01 г, 29,0 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] метил 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата (128a) (1,003 г, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,38-8,33 (м, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,92 (с, 3H) и метил 4-бром-2-метил-2H-индазол-6-карбоксилата (128b) (0,591 г, 27% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,35-8,22 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (128с).

Соединение 128с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоксилата (128а) (1,655 г, 6,15 ммоль) в THF (15 мл) и метаноле (30 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 12,30 мл, 24,60 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (128с) (1,479 г, 94% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,15 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 255,1, 253,0 (М-2).

Стадия-3. Получение (4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метанола (128d).

Соединение 128d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-метил-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (128с) (1,43 г, 5,61 ммоль), используя N-метилморфолин (0,74 мл, 6,73 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформиат ((0,883 мл, 6,73 ммоль) и NaBH₄ (0,636 г, 16,82 ммоль) в воде (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] (4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метанола (128d) (1,21 г, 5,02 ммоль, 90% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,91 (м, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 5,41 (тд, J=5,8, 1,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 241,1, 239,1 (М-2).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128е).

Соединение 128е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метанола (128d) (1,2 г, 4,98 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (1,436 г, 5,48 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,987 г, 5,48 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 2,010 г, 5,48 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128е) (1,22 г, 3,03 ммоль, 60,8% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09-7,94 (м, 1H), 7,81-7,70 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,10-3,99 (м, 5H), 3,67 (с, 2H), 1,08 (т, 3H); МС (ЭСИ+): 425,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 401,2 (М-2).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128f).

Соединение 128f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128е) (0,609 г, 1,510 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (0,383 г, 2,265 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 3,48 мл, 4,53 ммоль), трициклогексилфосфин (0,254 г, 0,906 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,277 г, 0,302 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128f) (0,358 г, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50-8,36 (м, 3H), 8,02 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,22-4,15 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,62; МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 482,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,19%; расчет анализа для: C₂₆H₂₆FN₃O₃·0,25H₂O·1,0HCl: С, 63,93; Н, 5,67; Cl, 7,26; N, 8,60; наблюдаемое: С, 63,81; Н, 5,77; Cl, 7,11; N, 8,62.

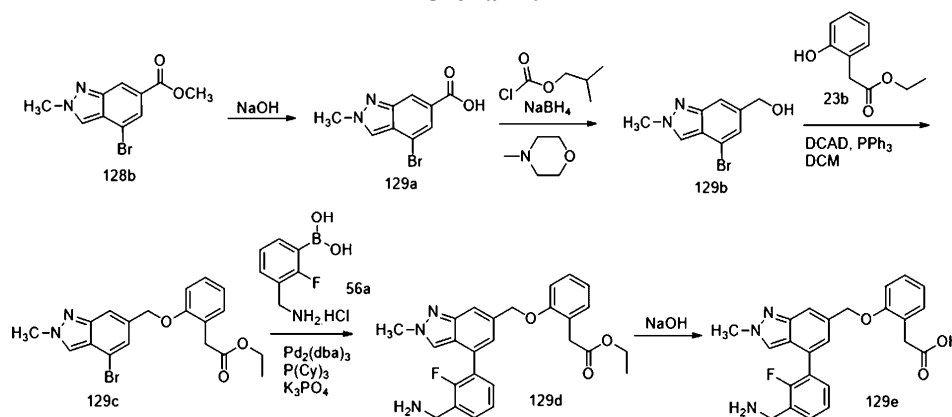
Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (128g).

Соединение 128g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128f) (0,179 г, 0,40 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 1,0 мл, 2,0 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (128g) (0,079 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,2 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 8,44 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,02 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,24-4,13 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,63 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,58; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl), 837,6 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,76%; расчет анализа для:

$C_{24}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2,0H_2O \cdot 1,05HCl$: C, 58,38; H, 5,52; Cl, 7,54; N, 8,51; наблюдаемое: C, 58,32; H, 5,45; Cl, 7,76; N, 8,56.

Схема-129



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (129е).

Стадия-1. Получение 4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (129а).

Соединение 129а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоксилата (128b) (1,2 г, 4,46 ммоль) в THF (15 мл) и метаноле (30 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 8,92 мл, 17,84 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (129а) (1,06 г, 93% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,77-7,61 (м, 1H), 4,24 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метанола (129b).

Соединение 129b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (129а) (1,00 г, 3,92 ммоль), используя N-метилморфолин (0,517 мл, 4,70 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформат (0,618 мл, 4,70 ммоль) и $NaBH_4$ (0,445 г, 11,76 ммоль) в воде (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] (4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метанола (129b) (0,684 г, 72% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,48-8,24 (м, 1H), 7,65-7,38 (м, 1H), 7,32-7,15 (м, 1H), 5,43-5,22 (м, 1H), 4,55 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,34-4,02 (м, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129с).

Соединение 129с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метанола (129b) (0,670 г, 2,78 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,802 г, 3,06 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,551 г, 3,06 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (1,122 г, 3,06 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129с) (0,681 г, 61% выход) в виде воскоподобного белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,18 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 4,05 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,12 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 425,2; 427,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129d).

Соединение 129d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129с) (0,655 г, 1,624 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (0,412 г, 2,436 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 3,75 мл, 4,87 ммоль), трициклогексилфосфин (0,273 г, 0,975 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,297 г, 0,325 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129d) (0,458 г, 63% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,43-8,35 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,73-7,51 (м, 2H), 7,41 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,17 (с, 5H), 3,95 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц,

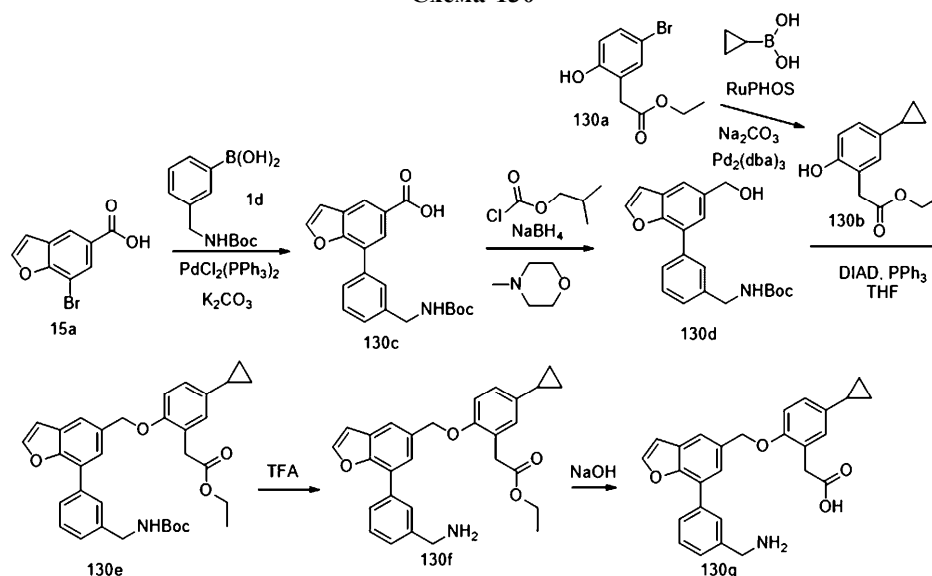
DMSO-d₆) δ -118,09; МС (ЭСИ+): 448,3 (M+1), 895,6 (2M+1); МС (ЭСИ-): 482,3 (M+Cl); расчет анализа для: C₂₆H₂₆FN₃O₃·1,75H₂O·1,25HCl: С, 59,53; Н, 5,91; Cl, 8,45; N, 8,01; наблюдаемое: С, 59,50; Н, 5,69; Cl, 9,05; N, 8,01.

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (129е).

Соединение 129е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (129д) (0,219 г, 0,489 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 1,223 мл, 2,447 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (129е) (0,060 г, 29% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68-8,49 (м, 3H, D₂O заменяемо), 8,44-8,38 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,27-4,08 (м, 5H), 3,59 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -117,96; МС (ЭСИ+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 454,3 (M+Cl), 837,7 (2M-1), 873,5 (2M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,12%.

Схема-130



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)уксусной кислоты (130g).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-циклопропил-2-гидроксифенил)ацетата (130b).

К раствору этил 2-(5-бром-2-гидроксифенил)ацетата (130а) (0,5 г, 1,93 ммоль; CAS № 220801-65-0) в толуоле (20 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (0,249 г, 2,89 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (RuPHOS) (0,090 г, 0,193 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,088 г, 0,096 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (0,82 г, 7,72 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере азота и нагревали при 100°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 40%] с получением этил 2-(5-циклопропил-2-гидроксифенил)ацетата (130b) (0,256 г, 1,162 ммоль, 60,2% выход) в виде густого желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (с, 1H), 6,86-6,73 (м, 2H), 6,66 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,05 (к, J=8,8, 8,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,86-1,70 (м, 1H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,91-0,74 (м, 2H), 0,62-0,42 (м, 2H).

Стадия-2. Получение 7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (130с).

Соединение 130с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (15а) (3 г, 12,45 ммоль) в диоксане (100 мл), используя (3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенилбороновую кислоту (1d) (4,38 г, 17,42 ммоль), раствор карбоната калия (5,16 г, 37,3 ммоль) в воде (10 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (1,310 г, 1,867 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] 7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (130с) (2,7 г, 7,35 ммоль, 59,0% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 2H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H); МС (ЭСИ-) 366,3 (M-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d).

Соединение 130d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (130с) (1,7 г, 4,63 ммоль), используя N-метилморфолин (0,610 мл, 5,55 ммоль) в THF (40 мл), изобутилхлорформат (0,729 мл, 5,55 ммоль) и NaBH₄ (0,525 г, 13,88 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (1,1 г, 3,11 ммоль, 67,3% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 3H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,23 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130е).

Соединение 130е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,400 г, 1,132 ммоль) в THF (15 мл), используя трифенилфосфин (0,327 г, 1,245 ммоль), этил 2-(5-циклопропил-2-гидроксифенил)ацетат (130b) (0,249 г, 1,132 ммоль) и DIAD (0,252 г, 1,245 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130е) (0,113 ммоль, 10% выход) в виде бледно-желтого воскоподобного твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79-7,64 (м, 3H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 3H), 5,18 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,91-0,81 (м, 2H), 0,66-0,50 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 578,4 (M+Na); МС (ЭСИ-): 590,4 (M+Cl).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130f).

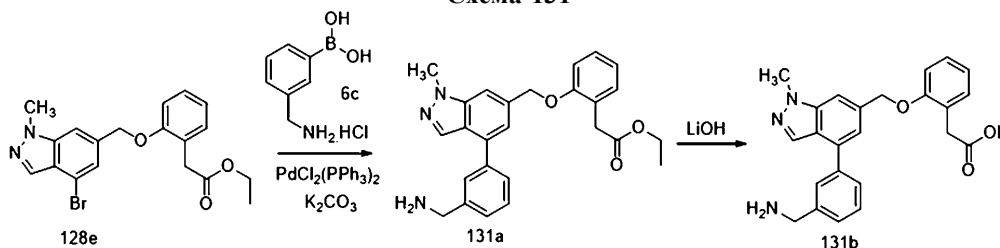
Соединение 130f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130е) (0,062 г, 0,112 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,172 мл, 2,232 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130f) (0,031 г, 61% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 456,3 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)уксусной кислоты (130g).

Соединение 130g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)ацетата (130f) (0,030 г, 0,066 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,165 мл, 0,329 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-циклопропилфенил)уксусной кислоты (130g) (0,008 г, 28% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,2 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 8,36 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69-7,50 (м, 3H), 7,05 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,02-6,88 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,93-1,76 (м, 1H), 0,94-0,80 (м, 2H), 0,69-0,46 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 428,3 (M+1), 855,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Схема-131



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (131b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-

ил)метокси)фенил)ацетата (131a).

Соединение 131a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128e) (0,750 г, 1,860 ммоль) в диоксане (30 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (0,453 г, 2,418 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,196 г, 0,279 ммоль) и раствор карбоната калия (0,771 г, 5,58 ммоль) в воде (5 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 100%] соединения 131a (0,395 г, 49% выход), свободное основание в виде грязно-белого твердого вещества. Свободное основание (216 мгс) подвергали дополнительной очистке посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (131a) (0,215 мг, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

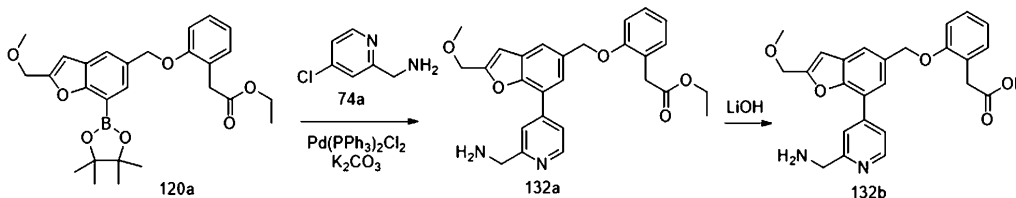
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (уш. с, 3H, D_2O заменяемо), 8,31 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,60 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,35 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,15 (к, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,4 (M+1), 859,9 (2M+1); МС (ЭСИ-): 464,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,8%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (131b).

Соединение 131b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (131a) (0,175 г, 0,407 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,051 г, 1,22 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (131b) (0,102 г, 62% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,24 (уш. с, 1H, D_2O заменяемо), 8,37 (уш. с, 3H, D_2O заменяемо), 8,30 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80-7,74 (м, 2H), 7,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,38 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,15 (к, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,64 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,2 (M+1), 803,8 (2M+1); МС (ЭСИ-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl), 801,8 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 97,33%; расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 1,25\text{HCl}$: C, 59,67; H, 5,89; Cl, 9,17; N, 8,70; наблюдаемое: C, 59,63; H, 5,53; Cl, 9,64; N, 8,76.

Схема-132



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (132b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (132a).

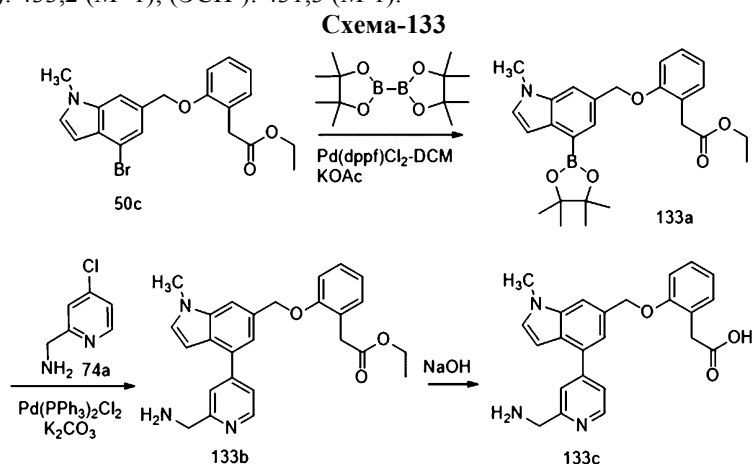
Соединение 132a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (120a) (600 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (267 мг, 1,874 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (132 мг, 0,19 ммоль) и раствор K_2CO_3 (432 мг, 3,12 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (132a) (223 мг, 39% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,51 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=5,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,30 (к, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 461,5 (M+1); (ЭСИ-): 495,5 (M+Cl).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (132b).

Соединение 132b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (132b) (105 мг, 72% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,04 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,33-4,29 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,34 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 433,2 (M+1); (ЭСИ-): 431,3 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (133с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133а).

Соединение 133а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (50с) (0,78 г, 1,94 ммоль), используя бис(пинаколато)дистор (0,74 г, 2,91 ммоль), ацетат калия (0,57 г, 5,82 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,24 г, 0,29 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133а) (0,58 г, 67% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 450,4 (M+1), 472,5 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133б).

Соединение 133б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133а) (0,65 г, 1,45 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (0,22 мл, 1,88 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,15 г, 0,22 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,50 г, 3,62 ммоль) в воде (0,8 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133б) (0,1 г, 16% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 430,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 428,5 (M-1).

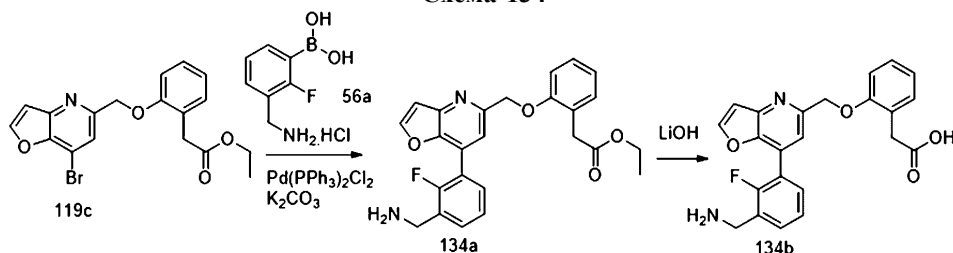
Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (133с).

Соединение 133с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133б) (0,1 г, 0,23 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,05 г, 1,16 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (133с) (0,04 г, 39% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 7,83 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0

Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 402,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 98,98%.

Схема-134



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (134b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (134а).

Соединение 134а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромфуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119с) (120 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (95 мг, 0,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (43 мг, 0,062 ммоль) и K₂CO₃ (127 мг, 0,92 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (134а) (102 мг, 76% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

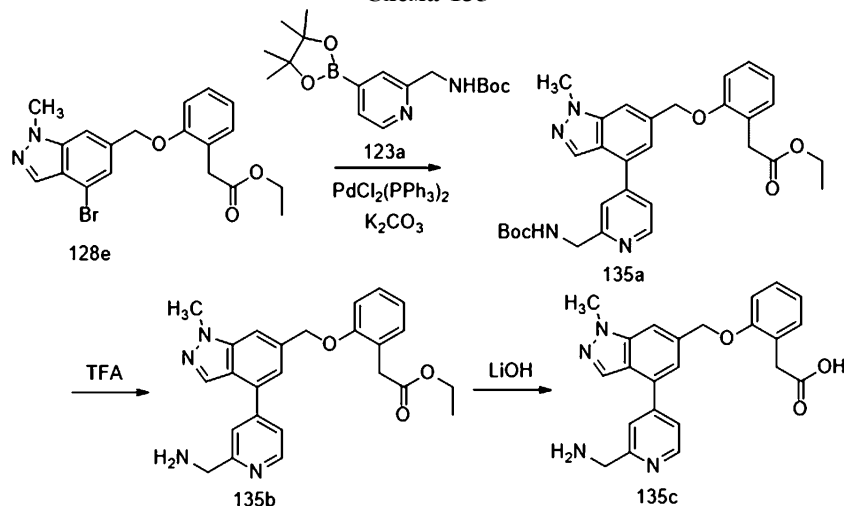
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 3H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -117,89; МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1); (ЭСИ-): 433,3 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (134b).

Соединение 134b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (134а) (60 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (134b) (50 мг, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,46-8,34 (м, 4H, D₂O заменяемо, 3H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,23 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,19 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 407,2 (M+1); (ЭСИ-): 405,3 (M-1).

Схема-135



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (135с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135а).

Соединение 135а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128е) (700 мг, 1,736 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123а) (1,160 г, 3,47 ммоль), K_2CO_3 (0,720 г, 5,21 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,183 г, 0,260 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135а) (0,539 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 553,5 (М+Na); МС (ЭСИ-): 529,6 (М-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135b).

Соединение 135b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135а) (0,523 г, 0,986 ммоль) в DCM (30 мл), используя TFA (0,759 мл, 9,86 ммоль). Это приводило к получению после обработки соединения 135b (0,537 г, 100% выход), соль TFA, в виде желтого воскоподобного твердого вещества. Подвергали 239 мг этой соли TFA соединения 135b очистке посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135b) (0,073 г, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

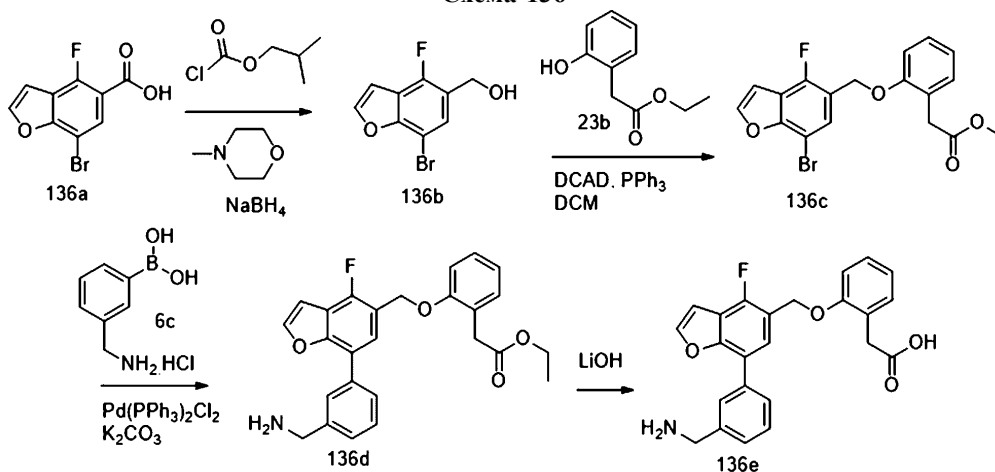
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80-8,74 (м, 1H), 8,43 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,38-8,35 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,34 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,4 (М+1), 861,8 (2М+1); МС (ЭСИ-): 465,5 (М+Cl); чистота после ВЭЖХ: 97,33%.

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (135с).

Соединение 135с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (135b) (0,238 г, 0,437 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (8 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,092 г, 2,185 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (135с) (0,092 г, 0,229 ммоль, 52,3% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,2 (уш. с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,81-8,72 (м, 1H), 8,44 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,37 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,81 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,38-4,30 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,65 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 403,4 (М+1), 805,7 (2М+1); МС (ЭСИ-): 401,4 (М-1), 437,4 (М+Cl), 803,7 (2М-1); чистота после ВЭЖХ: 94,73%; расчет анализа для: $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 2,0H_2O \cdot 2,0HCl$: С, 54,02; Н, 5,52; Cl, 13,87; N, 10,96; наблюдаемое: С, 53,79; Н, 5,52; Cl, 13,62; N, 10,90.

Схема-136



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной ки-

слоты (136e).

Стадия-1. Получение (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b).

Соединение 136b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоновой кислоты (136a) (900 мг, 3,47 ммоль, приобретенной у PharmaBlock, PB95207), используя N-метилморфолин (0,44 мл, 3,97 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформат (0,55 мл, 4,17 ммоль) и NaNH_4 (394 мг, 10,42 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (760 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (дт, $J=2,2$, 0,5 Гц, 1H), 7,60 (дт, $J=6,4$, 0,6 Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,65-4,57 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -126,62.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136c).

Соединение 136c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (760 мг, 3,10 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (895 мг, 3,41 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (615 мг, 3,41 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 1253 мг, 3,41 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136c) (758 мг, 60% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,22 (дд, $J=7,5$, 1,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,3$, 1,1 Гц, 1H), 6,94 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 3,96 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,02 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -124,63; МС (ЭСИ+): 407,0 и 409,0 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136d).

Соединение 136d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136c) (120 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (83 мг, 0,44 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (41 мг, 0,059 ммоль) и K_2CO_3 (122 мг, 0,88 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136d) (98 мг, 77% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

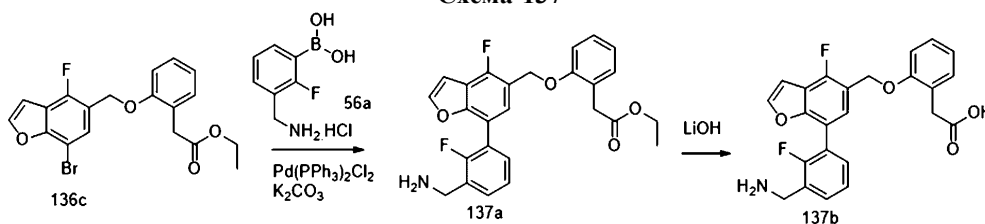
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,19 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,70 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,33-7,16 (м, 4H), 6,93 (тд, $J=7,3$, 1,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,18-4,07 (м, 2H), 3,86 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -124,64; МС (ЭСИ+): 434,1 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (136e).

Соединение 136e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136d) (60 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (136e) (28 мг, 50% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,42 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,19 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (дт, $J=7,1$, 1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,33-7,13 (м, 4H), 6,92 (тд, $J=7,3$, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,22-4,03 (м, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -124,69; МС (ЭСИ+): 406,2 (M+1); (ЭСИ-): 404,2 (M-1).

Схема-137



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)-

уксусной кислоты (137b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (137a).

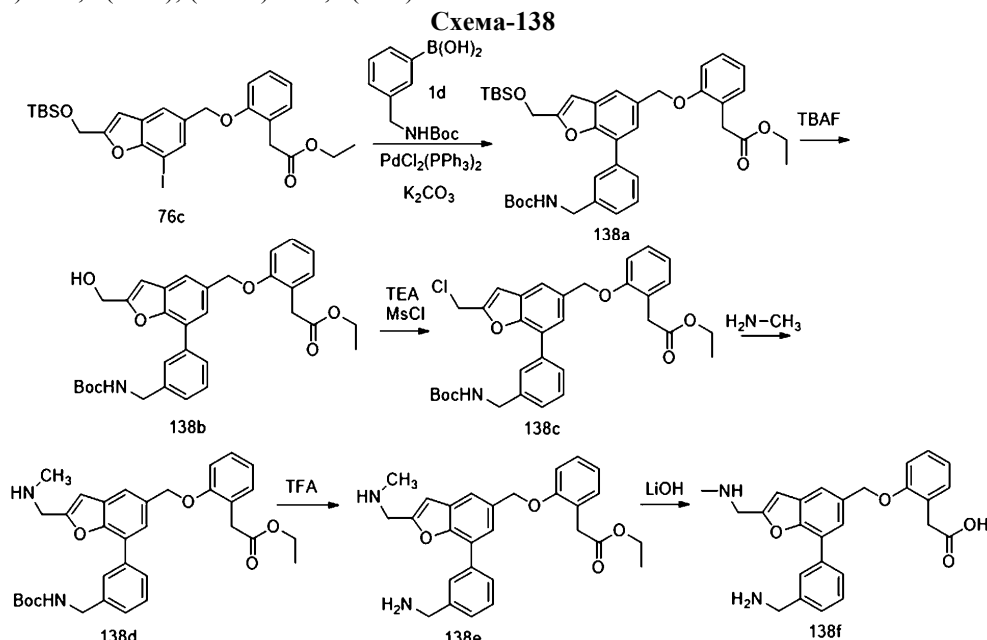
Соединение 137a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136с) (140 мг, 0,34 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (106 мг, 0,52 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (48 мг, 0,069 ммоль) и K_2CO_3 (143 мг, 1,03 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag и нагревание при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (137a) (112 мг, 72% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,15 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,65 (тд, $J=7,5$, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,93 (тд, $J=7,4$, 1,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,85 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,92 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,67, -123,58; МС (ЭСИ+): 452,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 96,40%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (137b).

Соединение 137b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (137a) (75 мг, 0,17 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (17 мг, 0,42 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (137b) (41 мг, 58% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,55 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,58 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30-7,12 (м, 4H), 6,92 (тд, $J=7,3$, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,47, -123,58; МС (ЭСИ+): 424,2 (M+1); (ЭСИ-): 422,2 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (138f).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138a).

Соединение 138a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (9,2 г, 15,85 ммоль) в диоксане (80 мл), используя (3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (7,92 г, 23,77 ммоль), раствор карбоната калия (6,57 г, 47,5 ммоль) в воде (30 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (1,11 г, 1,59 ммоль)

и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138а) (9,1 г, 13,79 ммоль, 87% выход) в виде желтого масла.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138b).

Соединение 138b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-58, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138а) (9,1 г, 13,79 ммоль) в THF (60 мл), используя TBAF (1 М в THF) (17,2 мл, 17,24 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138b) (5,58 г, 74% выход) в виде полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78-7,68 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 3H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,60 (дд, J=5,9, 0,8 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138b) (2,39 г, 4,38 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,38 мл, 4,82 ммоль) и TEA (0,92 мл, 6,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали солевым раствором (2×), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (2,2 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79-7,66 (м, 3H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 586,3 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138d)

Раствор этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (400 мг, 0,71 ммоль) и метанамина (2 М в THF, 7,0 мл, 14,18 ммоль) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138d) (320 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79-7,69 (м, 2H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 559,3 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138е).

Соединение 138е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138d) (320 мг, 0,57 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,88 мл, 11,46 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138е) (220 мг, 84% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

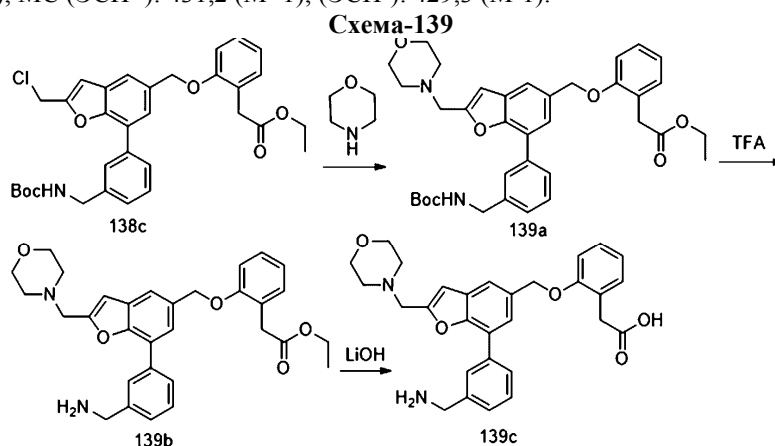
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,68 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,57 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,30-7,18 (м, 3H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 459,2 (M+1);

(ЭСИ-): 457,3 (M-1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (138f).

Соединение 138f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138e) (144 мг, 0,31 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (33 мг, 0,79 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (138f) (69 мг, 51% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,26 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,83 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,65 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,26 (с, 1H), 8,01-7,89 (м, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 3H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,60 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 431,2 (M+1); (ЭСИ-): 429,3 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (139с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139а).

Соединение 139а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (500 мг, 0,89 ммоль) и морфолина (0,77 мл, 8,86 ммоль) в ACN (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139а) (400 мг, 73% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,70 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 3H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,14-7,08 (м, 1H), 6,91 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,61-3,55 (м, 4H), 2,49-2,43 (м, 4H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 615,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139b).

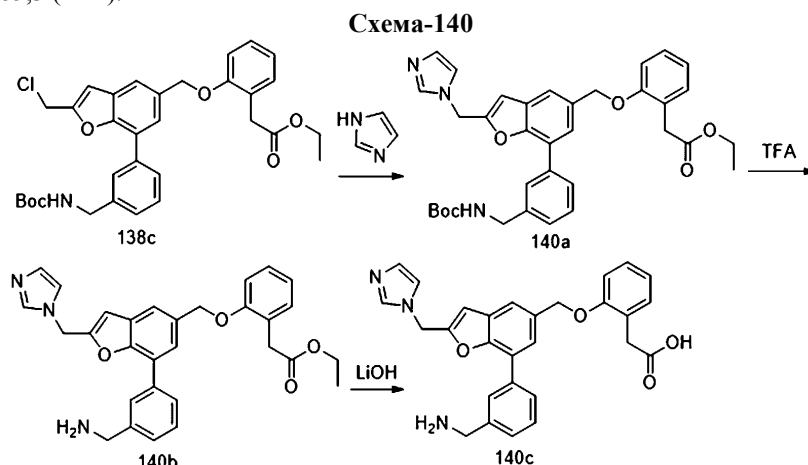
Соединение 139b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139а) (400 мг, 0,65 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (1,0 мл, 13,01 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139b) (202 мг, 60% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,14 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,70 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,29 (с, 1H), 8,00-7,89 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,17 (к, J=5,8 Гц, 2H), 4,01-3,85 (м, 6H), 3,64 (с, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,31-3,13 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 515,3 (M+1); (ЭСИ-): 513,3 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (139с).

Соединение 139с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (139b) (154 мг, 0,30 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (32 мг, 0,75 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(морфолинометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (139с) (70 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,62 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,18 (к, J=5,8 Гц, 2H), 4,06-3,77 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,31-3,11 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 487,2 (M+1); (ЭСИ-): 485,3 (M-1).



Получение 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (140с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140а).

Соединение 140а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (350 мг, 0,62 ммоль) и имидазола (211 мг, 3,10 ммоль) в ACN (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140а) (280 мг, 76% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 596,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140b).

Соединение 140b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140а) (280 мг, 0,47 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,72 мл, 9,40 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140b) (133 мг, 57% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 15,11 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,55 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,82 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=6,7, 1,9 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 2H), 7,29-7,16 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 496,2 (M+1); (ЭСИ-): 494,3 (M-1).

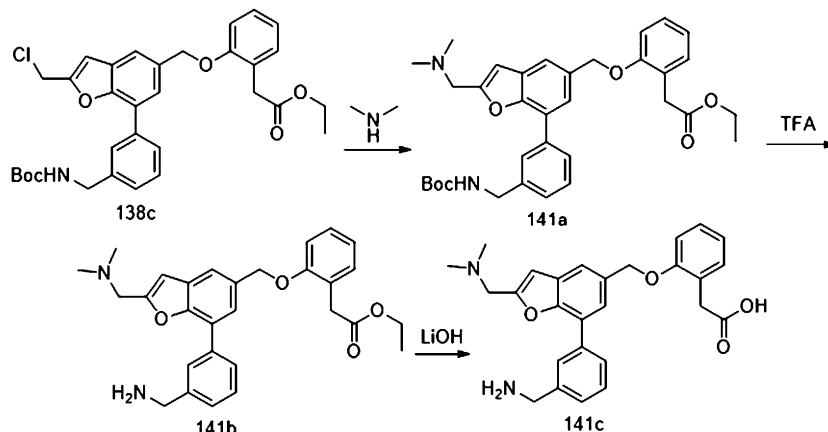
Стадия-3. Получение 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (140с).

Соединение 140с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (140b) (85 мг, 0,17 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (18 мг, 0,43 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((2-((1H-имидазол-1-ил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (140с) (37 мг, 46% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 15,00 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,50 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,09-8,02 (м, 1H), 7,94 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,95-6,79 (м, 1H), 5,84 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,13 (к, J=6,0 Гц, 3H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 468,2 (M+1); (ЭСИ-): 466,3 (M-1).

Схема-141



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (141с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141а).

Соединение 141а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (350 мг, 0,62 ммоль) и диметиламина (2 М в THF, 1,6 мл, 3,10 ммоль) в ACN (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141а) (260 мг, 73% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77-7,68 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 3H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,92 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (д, J=8,0 Гц, 4H), 2,23 (с, 6H), 1,39 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 573,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141b).

Соединение 141b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141а) (260 мг, 0,45 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,70 мл, 9,08 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141b) (215 мг, 87% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,67 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,25 (к, J=1,2 Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,25-4,10 (м, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,81 (с, 6H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 473,3 (M+1); (ЭСИ-): 471,3 (M-1).

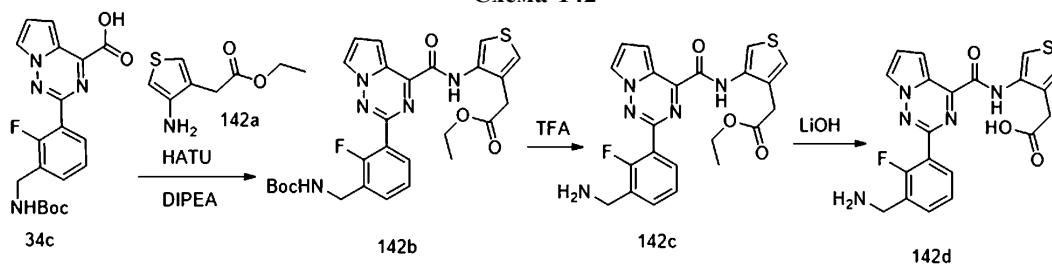
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (141с).

Соединение 141с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (141b) (155 мг, 0,33 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34 мг, 0,82 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((диметиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (141с) (89 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,63 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,23 (д,

$J=1,8$ Гц, 1H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,22 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,62 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,17 (к, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,81 (д, $J=4,3$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 445,2 (M+1); (ЭСИ-): 443,3 (M-1).

Схема-142



Получение 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (142d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142b).

Соединение 142b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с) (150 мг, 0,388 ммоль) в DMF (8 мл), используя этил 2-(4-аминотиофен-3-ил)ацетат (142а) (223 мг, получен в соответствии с процедурой, описанной Kenda, Benoit et al.; в междунар. заявке РСТ, 2008132139, 06 ноября 2008 г.; CAS № 1076191-69-6), DIPEA (0,338 мл, 1,941 ммоль) и HATU (369 мг, 0,971 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] этил 2-(4-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142b) (180 мг, 84% выход) в виде желтой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 8,25-8,15 (м, 1H), 7,92 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=4,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 3H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=4,6$, 2,6 Гц, 1H), 4,28 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -119,38; МС (ЭСИ+): 576,4 (M+Na); МС (ЭСИ-): 552,4 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142с).

Соединение 142с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142b) (170 мг, 0,307 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,95 мл, 12,28 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142с) (152 мг) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (с, 1H), 8,48-8,41 (м, 1H), 8,39 (дд, $J=2,6$, 1,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 3H), 7,92 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=4,6$, 1,3 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,33 (дд, $J=4,6$, 2,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,05 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,62; МС (ЭСИ+): 454,3 (M+1) и 476,3 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (142d).

Соединение 142d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (142с) (110 мг, 0,243 ммоль) в THF/MeOH (20 мл, 1:1), используя моногидрат гидроксида лития (62 мг, 1,455 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(4-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (142d) (35 мг, 37% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,41 (дд, $J=2,6$, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -114,80; МС (ЭСИ+): 426,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 424,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 99,74%.

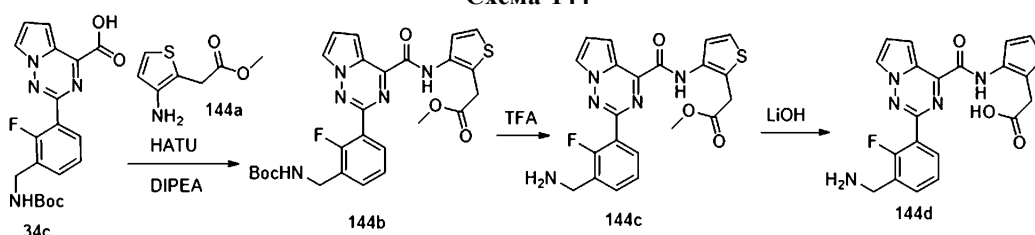
4,13 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] метил 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фуран-2-ил)ацетата (143f) (14 мг, 96%) в виде желтой смолы; МС (ЭСИ+): 424,2 (M+1) и 446,3 (M+Na).

Стадия-5. Получение 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фуран-2-ил)уксусной кислоты (143g).

Соединение 143g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фуран-2-ил)ацетата (143f) (14 мг, 0,033 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (9 мг, 0,198 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель с дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фуран-2-ил)уксусной кислоты (143g) (11 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,17-8,03 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,61 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,05 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -113,61; МС (ЭСИ+): 410,27 (M+1) и 432,28 (M+Na); МС (ЭСИ-): 408,34 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 92,67%.

Схема-144



Получение 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (144d).

Стадия-1. Получение метил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144b).

Соединение 144b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (34с) (140 мг, 0,362 ммоль) в DMF (8 мл), используя метил 2-(3-аминотиофен-2-ил)ацетат (144a) (120 мг, 0,701 ммоль), получен в соответствии с процедурой, описанной в заявке Kenda, Benoit et al.; в междунар. заявке РСТ, 2008132139, 06 ноября 2008 г.; CAS № 22288-78-4), DIPEA (0,244 мл, 1,402 ммоль) и HATU (266 мг, 0,701 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанамин/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] метил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144b) (102 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 8,29-8,18 (м, 1H), 7,57-7,40 (м, 5H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=4,5, 2,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 1,40 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -119,32; МС (ЭСИ+): 540,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 538,4 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144с).

Соединение 144с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144b) (85 мг, 0,158 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,485 мл, 6,30 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] метил 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144с) (109 мг) в виде желтого твердого вещества;

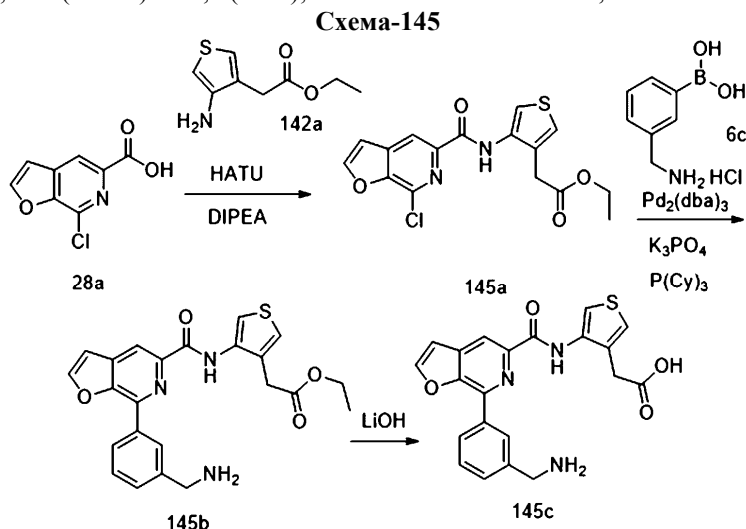
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,47 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=2,6, 1,3 Гц, 1H), 8,32 (с, 3H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,56 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,62 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 440,3 (M+1) и 462,3 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (144d).

Соединение 144d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (144с) (79 мг, 0,180 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (46 мг, 1,08 ммоль) в воде (8 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(3-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (144d) (43 мг,

89% за две стадии) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 8,42 (дд, $J=2,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,96 (тд, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,43 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,88; МС (ЭСИ+): 426,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 95,25%.



Получение 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (145с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145а).

Соединение 145а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (28а) (140 мг, 0,673 ммоль) в DMF, используя этил 2-(4-аминотиофен-3-ил)ацетат (142а) (387 мг), DIPEA (0,586 мл, 3,37 ммоль) и HATU (640 мг, 1,683 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] этил 2-(4-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145а) (168 мг, 68%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,31 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,15 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 387,1 и 389,1 (M+Na), МС (ЭСИ-): 363,2 и 365,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145b).

Соединение 145b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-(7-хлорфуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145а) (100 мг, 0,274 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (77 мг, 0,411 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,155 мл, 0,466 ммоль), трициклогексилфосфин (46 мг, 0,164 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 мг, 0,082 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 125°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145b) (52 мг, 44%) в виде коричневой смолы.

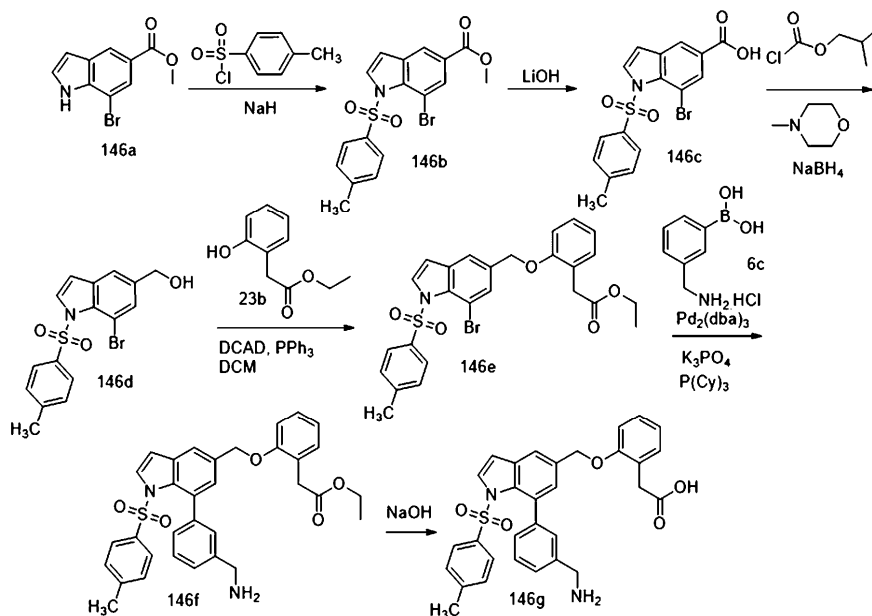
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 8,53-8,51 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 1H), 7,92 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,01 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 436,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 434,3 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (145с).

Соединение 145с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)ацетата (145b) (52 мг, 0,119 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (31 мг, 0,72 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(4-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-3-ил)уксусной кислоты (145с) (47 мг, 97%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,69 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,55 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,48-8,44 (м, 3H), 7,76 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,61-7,44 (м, 2H), 7,32 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,37 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 408,2 (M+1) и 430,2 (M+Na); чистота после ВЭЖХ: 94,80%.

Схема-146



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (146g).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилата (146b).

Соединение 146b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40 из метил 7-бром-1H-индол-5-карбоксилата (146a) (0,6 г, 2,361 ммоль; CAS № 885523-35-3) в DMF (9,5 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 0,236 г, 5,90 ммоль) и тозил-Cl (0,540 г, 2,83 ммоль). Это приводило к получению после обработки метил 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилата (146b) (0,83 г, 86% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,12 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (146c).

Соединение 146c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксилата (146b) (800 мг, 1,960 ммоль) в MeOH/THF (30 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (329 мг, 7,84 ммоль) в воде (30 мл). Это приводило к получению после обработки 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (146c) (738 мг, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,27 (с, 1H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 392,1 и 394,1 (M-1).

Стадия-3. Получение (7-бром-1-тозил-1H-индол-5-ил)метанола (146d).

Соединение 146d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (146c) (218 мг, 0,553 ммоль), используя N-метилморфолин (0,073 мл, 0,664 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформиат (0,087 мл, 0,664 ммоль) и NaBH₄ (63 мг, 1,659 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки (7-бром-1-тозил-1H-индол-5-ил)метанола (146d) (251 мг) в виде бесцветной смолы, которую использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 402,1 (M+Na), МС (ЭСИ-): 378,2 и 380,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бром-1-тозил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146e).

Соединение 146e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-1-тозил-1H-индол-5-ил)метанола (146d) (179 мг, 0,995 ммоль) в DCM (5 мл), используя трифенилфосфин (189 мг, 0,719 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,739 г, 4,1 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (264 мг, 0,719 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(2-((7-бром-1-тозил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146e) (190 мг, 63% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 3H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146f).

Соединение 146f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146е) (180 мг, 0,332 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (93 мг, 0,498 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,188 мл, 0,564 ммоль), трициклогексилфосфин (55,8 мг, 0,199 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,100 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146f) (74 мг, 39%) в виде бесцветной смолы;

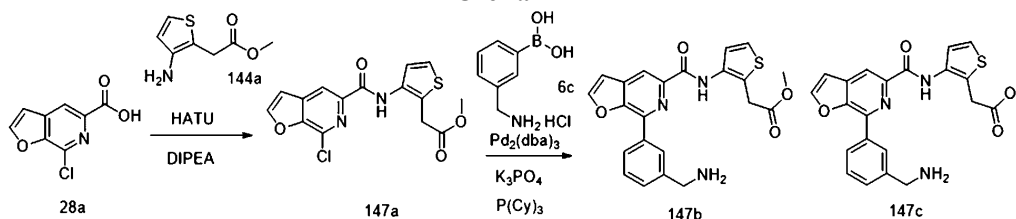
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36-6,99 (м, 12H), 6,95-6,83 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,85 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 569,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 567,5 (M-1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (146g).

Соединение 146g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (146f) (37 мг, 0,065 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор гидроксида натрия (0,325 мл, 0,651 ммоль, 2 М водн.) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1, затем 3:2)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (146g) (12 мг, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,70 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31-7,00 (м, 8H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,80 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 541,3 (M+1).

Схема-147



Получение 2-(3-(7-(3-(аминометил)фенил)фууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (147с).

Стадия-1. Получение метил 2-(3-(7-хлорфууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (147а).

Соединение 147а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-хлорфууро[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (28а) (100 мг, 0,481 ммоль) в DMF (10 мл), используя метил 2-(3-аминотиофен-2-ил)ацетата (144а) (140 мг, 0,817 ммоль), DIPEA (0,335 мл, 1,923 ммоль) и HATU (366 мг, 0,962 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] метил 2-(3-(7-хлорфууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (147а) (112 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,67 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 373,1 (M+Na), МС (ЭСИ-): 349,1 (M-1).

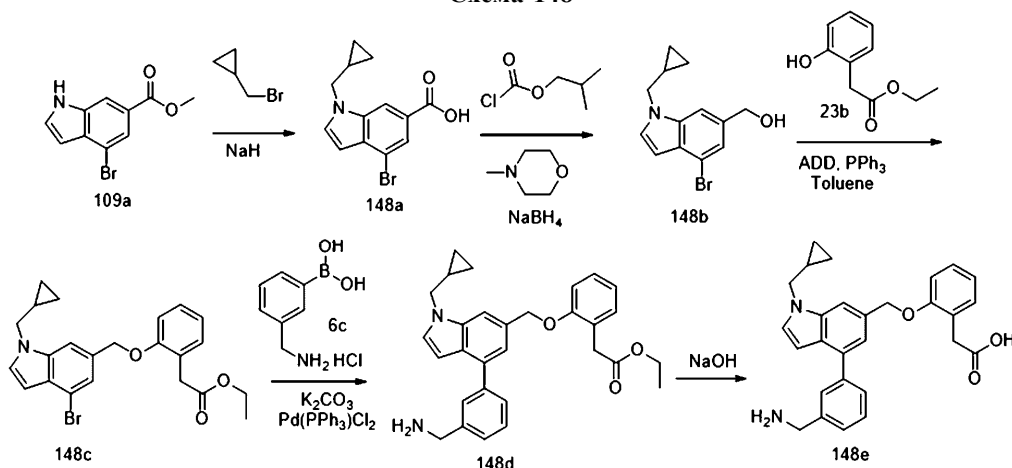
Стадия-2. Получение 2-(3-(7-(3-(аминометил)фенил)фууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (147с).

Соединение 147с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-(3-(7-хлорфууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (147а) (0,108 г, 0,308 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,070 г, 0,462 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,711 мл, 0,924 ммоль), трициклогексилфосфин (0,052 г, 0,185 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,056 г, 0,062 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 8 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] метил 2-(3-(7-(3-(аминометил)фенил)фууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)ацетата (147b) (0,027 г, 0,064 ммоль, 21% выход); МС (ЭСИ+): 422,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 456,3 (M+Cl) и 2-(3-(7-(3-(аминометил)фенил)фууро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамидо)тиофен-2-ил)уксусной кислоты (147с) (0,012 г, 10% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,78 (с, 1H, D_2O заменяемо), 10,60 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,73 (с, 1H), 8,63-8,56 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,50-8,37 (м, 3H, D_2O заменяемо), 7,74-7,63 (м,

2H), 7,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,31-4,10 (м, 2H), 3,89 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 408,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 406,3 (M-1); 442,2 (M+Cl), 813,4 (2M-1).

Схема-148



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (148е).

Стадия-1. Получение 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (148а).

Соединение 148а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109а) (15 г, 59,0 ммоль) в DMF (50 мл), используя NaH (60% в минеральном масле) (5,90 г, 148 ммоль) и (бромметил)циклопропан (16,69 мл, 177 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 50%] 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (148а) (10 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 292,2, 294,2 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метанола (148b).

Соединение 148b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (148а) (15 г, 51,0 ммоль), используя N-метилморфолин (6,73 мл, 61,2 ммоль) в THF (100 мл), изобутилхлорформиат (8,04 мл, 61,2 ммоль) и NaBH₄ (5,79 г, 153 ммоль) в воде (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 100%] (4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метанола (148b) (9,7 г, 68% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,51 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,48 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,58 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,04 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,33-1,11 (м, 1H), 0,57-0,32 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 280,1 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148с).

Соединение 148с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из ((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метанола (148b) (2,51 г, 13,92 ммоль) в толуоле (30 мл), используя трифенилфосфин (3,65 г, 13,92 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) 2,51 г, 13,92 ммоль) и раствор (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанола) (3,51 г, 13,92 ммоль) в толуоле (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10% в течение 40 мин, затем 10%-50%] этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148с) (1,68 г, 36% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,65 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=5,3, 3,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,39 (тд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,09-4,01 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 1,31-1,21 (м, 1H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,54-0,34 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 442,3, 444,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 440,1, 442,0 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148d).

Соединение 148d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148с) (0,64 г, 1,45 ммоль) в диоксане (7 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,41 г, 2,17 ммоль), K₂CO₃ (0,60 г, 4,34 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,15 г, 0,22 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюи-

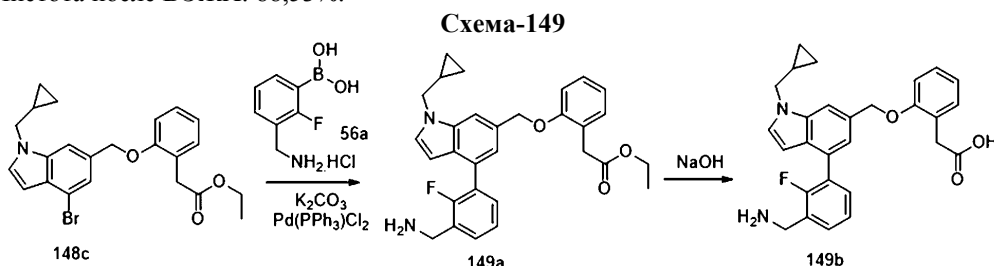
ровали MeOH в DCM от 0% до 20%) с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148d) (0,26 г, 38% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,18-4,05 (м, 4H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,37-1,13 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,56-0,34 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 469,5 (M+1); МС (ЭСИ-): 503,4 (M+Cl).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (148e).

Соединение 148e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148d) (0,16 г, 0,34 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор гидроксида натрия (0,07 г, 1,71 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (148e) (0,07 г, 47% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,75-7,64 (м, 2H), 7,62-7,46 (м, 3H), 7,29-7,17 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,65 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17-4,04 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 1,36-1,19 (м, 1H), 0,57-0,29 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 441,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 439,4 (M-1), 475,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 88,53%.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (149b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (149a).

Соединение 149a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148с) (0,64 г, 1,45 ммоль) в диоксане (7 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (0,45 г, 2,17 ммоль), K₂CO₃ (0,60 г, 4,34 ммоль) в воде (0,7 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,15 г, 0,22 ммоль) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (149a) (0,36 г, 51% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

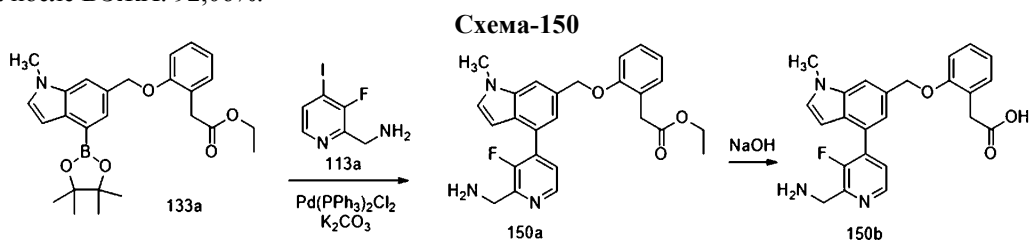
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,52 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,35 (т, J=2,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,10 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,34-1,21 (м, 1H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,57-0,35 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,84; МС (ЭСИ+): 487,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 521,5 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 96,57%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (149b).

Соединение 149b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (149a) (0,24 г, 0,49 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор гидроксида натрия (0,10 г, 2,47 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (149b) (0,08 г, 35% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,52 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,19-7,07 (м, 2H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,35 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,09 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,35-1,19 (м, 1H), 0,56-0,34 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,79; МС (ЭСИ+): 459,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 457,3 (M-1), 493,4 (M+Cl).

Чистота после ВЭЖХ: 92,06%.



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (150b).

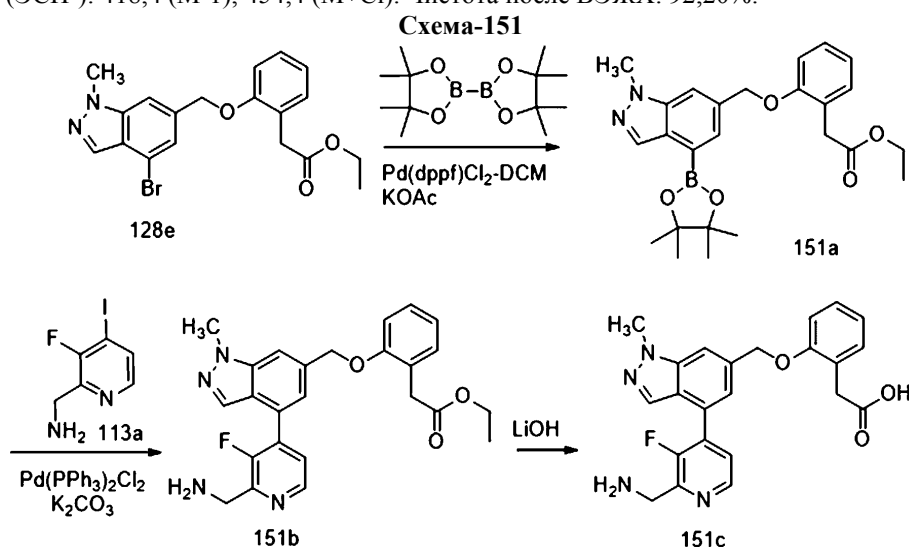
Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (150a).

Соединение 150a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (133a) (0,65 г, 1,45 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамина (113a) (0,30 г, 1,21 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,13 г, 0,18 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,42 г, 3,01 ммоль) в воде (1,0 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (150a) (0,12 г, 22% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 448,5 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (150b).

Соединение 150b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (150a) (0,12 г, 0,27 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор гидроксида натрия (0,05 г, 1,34 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (150b) (0,03 г, 23% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,46 (уш. с, 4H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,37 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,37 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 420,4 (M+1), 442,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 418,4 (M-1), 454,4 (M+Cl). Чистота после ВЭЖХ: 92,20%.



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (151c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151a).

Соединение 151a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (128e) (2,00 г, 4,96 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (1,889 г, 7,44 ммоль), ацетат калия (1,460 г, 14,88 ммоль) и Pd(dppf)Cl $_2$ -CH $_2$ Cl $_2$ (0,608 г, 0,744 ммоль) в безводном диоксане (30 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение

ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151a) (1,105 г, 50% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 451,5 (M+1), 473,5 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151b).

Соединение 151b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151a) (0,7 г, 1,554 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (0,47 г, 1,865 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,164 г, 0,233 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,644 г, 4,66 ммоль) в воде (5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] соединения 151b (0,219 г, 31% выход), свободное основание, в виде желтого воскоподобного твердого вещества. 105 мг свободного основания далее очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151b) (0,060 г, 57% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

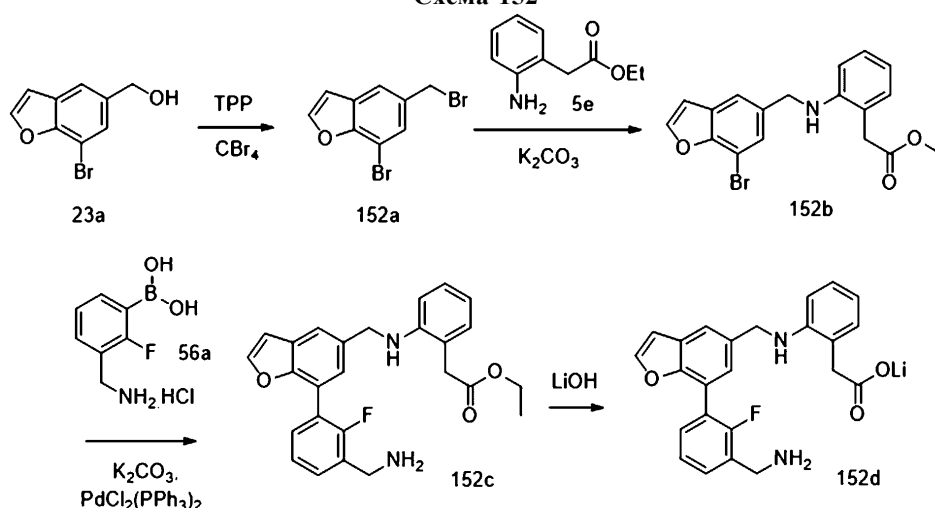
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,62 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,49 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,06 (дд, J=3,1, 1,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,47-4,31 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,80; МС (ЭСИ+): 449,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 447,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 89,52%.

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (151c).

Соединение 151c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (151b) (0,107 г, 0,239 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (8 мл), используя 2 М LiOH (0,596 мл, 1,193 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (151c) (0,052 г, 52% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,2 (уш. с, 1H, D_2O заменяемо), 8,61 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,55 (уш. с, 3H, D_2O заменяемо), 8,06 (дд, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,76 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,46-4,30 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,64 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,67; МС (ЭСИ+): 421,3 (M+1), 841,6 (2M+1); МС (ЭСИ-): 419,4 (M-1), 455,3 (M+Cl), 839,6 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 94,47%.

Схема-152



Получение литий 2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152d).

Стадия-1. Получение 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (3,00 г, 13,21 ммоль), CBr_4 (8,76 г, 26,4 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли при 0°C раствор трифенилфосфина (6,93 г, 26,4 ммоль) в DCM (50 мл) на протяжении 15 мин и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и выпаривали

до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с образованием 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2,38 г, 62% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(((7-бромбензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152b).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-аминофенил)ацетата (5e) (1,125 г, 6,28 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (4,34 г, 31,4 ммоль) с последующим добавлением 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (1,82 г, 6,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли EtOAc (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органические слои сушили, фильтровали, выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с образованием этил 2-(2-(((7-бромбензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152b) (1,9 г, 4,89 ммоль, 78% выход) в виде густого желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,52 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 5,83 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,42 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152c).

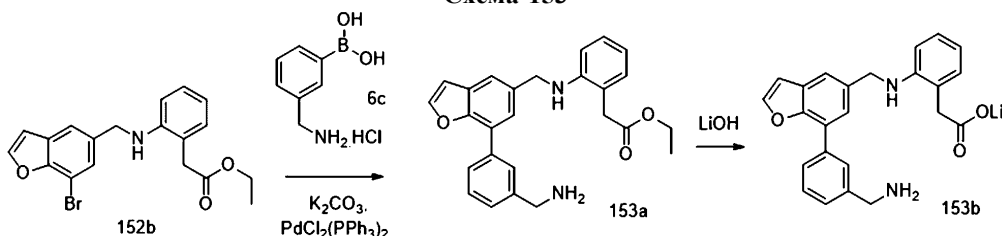
Соединение 152c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(((7-бромбензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152b) (0,700 г, 1,803 ммоль) в диоксане (30 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (0,481 г, 2,344 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,190 г, 0,270 ммоль) и K_2CO_3 (0,748 г, 5,41 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере Ag при 125°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152c) (0,503 г, 65% выход) в виде маслянистого грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 433,2 (M+1).

Стадия-4. Получение литий 2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152d).

К раствору этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152c) (0,165 г, 0,382 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2 М, 0,954 мл, 1,908 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель 40 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] и продукт лиофилизировали с получением литий-2-(2-(((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152d) (0,033 г, 0,080 ммоль, 21,08% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,37-7,21 (м, 1H), 7,06-6,84 (м, 3H), 6,58-6,39 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,41 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -119,51; МС (ЭСИ+): 405,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 403,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 87,33%; расчет анализа для: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FLiN}_2\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 68,00; Н, 5,11; N, 6,61; наблюдаемое: С, 67,69; Н, 5,44; N, 6,48.

Схема-153



Получение литий-2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153a).

Соединение 153a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(((7-бромбензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (152b) (0,600 г, 1,545 ммоль) в диоксане (30 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6c) (0,377 г, 2,009 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0,163 г, 0,232 ммоль) и K_2CO_3 (0,641 г, 4,64 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере Ag при 125°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40

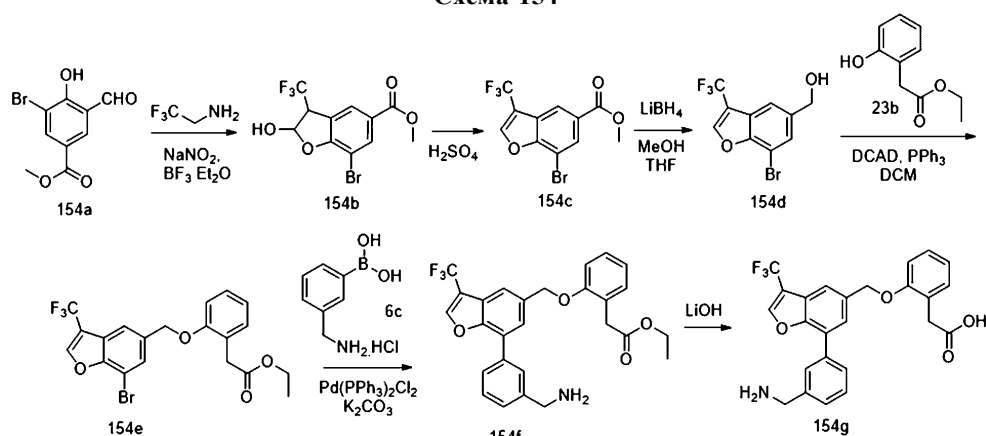
г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153а) (0,531 г, 1,281 ммоль, 83% выход) в виде воскоподобного грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 415,2 (M+1).

Стадия-2. Получение литий-2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153b).

К раствору этил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153а) (0,251 г, 0,606 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,514 мл, 3,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и выпаривали до сухости. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель 40 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] и продукт лиофилизировали с получением литий-2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метил)амино)фенил)ацетата (153b) (0,051 г, 22% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 8,14-8,08 (м, 1H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,80 (тд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,51-6,35 (м, 2H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,33 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 387,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 385,4 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 92,66%; расчет анализа для: C₂₄H₂₁LiN₂O₃·0,25H₂O: С, 72,63; Н, 5,46; N, 7,06; наблюдаемое: С, 72,62; Н, 5,45; N, 6,95.

Схема-154



Получение 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (154g).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (154b).

К раствору 2,2,2-трифторэтанамин HCl (1,71 г, 17,26 ммоль; CAS № 373-88-6) в DCM (15 мл) при 0°C, добавляли раствор нитрита натрия (1,27 г, 18,41 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь выдерживали на ледяной бане в течение 1 ч, охлаждали до -78°C и добавляли метил 3-бром-5-формил-4-гидроксibenzoат (154а) (0,522 г, 2,015 ммоль; CAS № 706820-79-3) и добавляли трифторбор этерат (1,2 мл, 9,47 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 12 ч, подогрели до комнатной температуры в течение периода 12 ч. Реакцию гасили метанолом (8 мл), разбавляли насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали этилацетатом/гексанами, 0-30%] с получением метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (154b) (503 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=5,9, 2,4 Гц, 1H), 4,67-4,46 (м, 1H), 3,85 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -69,45.

Стадия-2. Получение метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (154c)

Раствор метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (154b) (495 мг, 1,451 ммоль) в серной кислоте (5 мл, 94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду, и полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией, сушили под вакуумом с получением метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (154c) (462 мг, 99% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20 (дт, J=1,5, 0,9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия-3. Получение (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d).

Соединение 154d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (154c) (927 мг, 2,87 ммоль) в THF (12 мл), используя LiBH₄ (2,20 мл, 8,80 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (385 мкл, 9,52 ммоль). Это приводило к по-

лучению после обработки (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (836 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (к, J=1,6 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154e).

Соединение 154e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (80 мг, 0,271 ммоль) в DCM (6 мл), используя трифенилфосфин (82 мг, 0,313 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (74 мг, 0,411 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (117 мг, 0,319 ммоль) в DCM (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали этилацетатом/гексанами, 0-40%] этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154e) (67 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,37-7,17 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,25.

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154f).

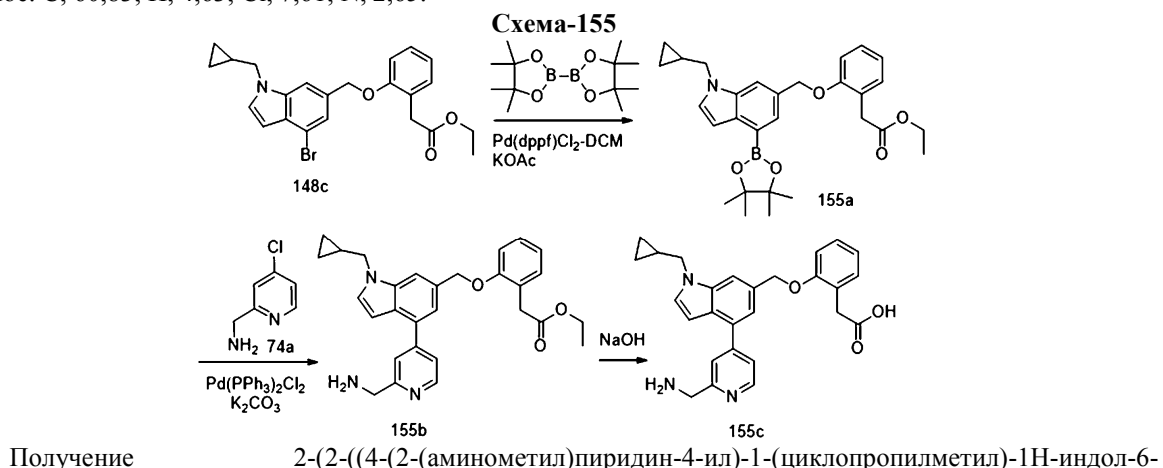
Соединение 154f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154e) (220 мг, 0,481 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (111 мг, 0,735 ммоль), раствор K₂CO₃ (206 мг, 1,491 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (60 мг, 0,085 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154f) (145 мг, 62% выход) в виде темного масла. Аналитический образец получали посредством дополнительной очистки обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением соединения 154f, соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,07-7,89 (м, 2H), 7,88-7,74 (м, 2H), 7,71-7,45 (м, 2H), 7,34-7,14 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 484,2 (M+1); (ЭСИ-): 482,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ 98,43%.

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (154g).

Соединение 154g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154f) (96 мг, 0,199 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (40 мг, 1,670 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (154g) (67 мг, 74% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,05-7,96 (м, 2H), 7,81 (дд, J=9,7, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 456,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 454,2 (M-1). ВЭЖХ: чистота 97,47%. Расчет анализа для C₂₅H₂₀F₃NO₄·HCl: C, 61,04; H, 4,30; Cl, 7,21; N, 2,85; наблюдаемое: C, 60,83; H, 4,63; Cl, 7,61; N, 2,65.



ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (155с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155а).

Соединение 155а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (148с) (3,5 г, 7,91 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (3,01 г, 11,87 ммоль), ацетат калия (2,33 г, 23,74 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,97 г, 1,19 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155а) (1,9 г, 49% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (к, J=1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,22 (ддд, J=7,2, 3,6, 1,6 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=3,1, 0,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,12-3,94 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 1,26-1,18 (м, 1H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,52-0,28 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 490,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155b).

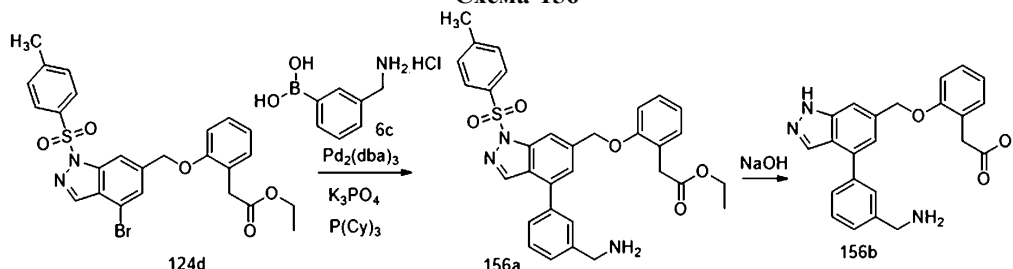
Соединение 155b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155а) (0,7 г, 1,43 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (0,13 мл, 1,10 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,12 г, 0,17 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,38 г, 2,75 ммоль) в воде (0,7 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155b) (0,07 г, 14% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 470,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (155с).

Соединение 155с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155b) (0,07 г, 0,15 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидроксид натрия (0,02 г, 0,45 ммоль) в воде (0,6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (155с) (0,05 г, 70% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 3H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,12 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,34-1,20 (м, 1H), 0,57-0,33 (м, 4H); МС (ЭСИ-): 440,3 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 98,99%.

Схема-156



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (156b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (156а).

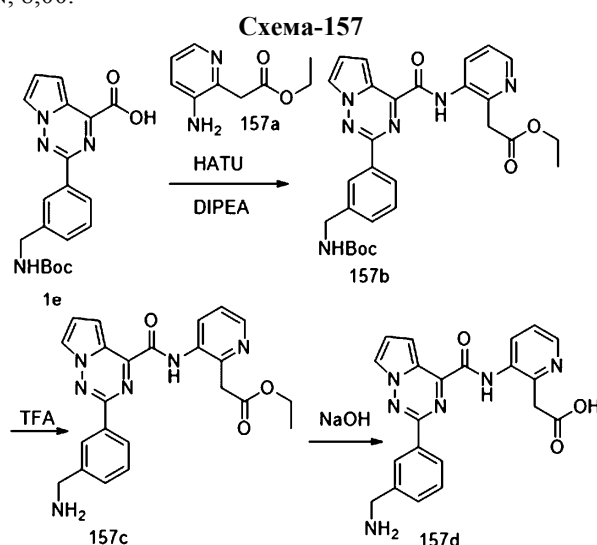
Соединение 156а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-тозил-1Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (124d) (0,335 г, 0,616 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,140 г, 0,925 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 1,423 мл, 1,849 ммоль), трициклогексилфосфин (0,052 г, 0,185 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,056 г, 0,062 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-

(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (156a) (0,266 г, 76% выход) в виде грязно-белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 570,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (156b).

К раствору этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (156a) (0,075 г, 0,132 ммоль) в THF (3,0 мл) и метаноле (6,0 мл) добавляли гидроксид натрия (2 М водн.) (0,658 мл, 1,317 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и концентрировали под вакуумом для удаления THF/MeOH. Водный слой подкисляли холодным 2N водн. HCl, и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением после лиофилизации 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (156b) (0,034 г, 0,088 ммоль, 66,7% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,44-8,22 (м, 4H, D₂O заменяемо, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,24-4,09 (м, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); 775,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 386,3 (M-1); 422,4 (M+Cl); 773,6 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,41%; расчет анализа для C₂₃H₂₁N₃O₃·2,25H₂O·2,0HCl: C, 55,15; H, 5,53; N, 8,39; наблюдаемое: C, 54,94; H, 5,34; N, 8,00.



Получение 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (157d).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157b).

Соединение 157b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (1e) (0,144 г, 0,391 ммоль) в DMF (2 мл), используя этил 2-(3-аминопиридин-2-ил)ацетат (157a) (0,13 г, 0,469 ммоль); получен в соответствии с процедурой, описанной Mikami, Satoshi et al.; в Journal of Medicinal Chemistry, 60(18), 7677-7702; 2017), DIPEA (0,341 мл, 1,954 ммоль) и HATU (0,781 г, 0,469 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали MeOH:EtOAc (9:1) в гексанах от 0 до 100%] этил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157b) (0,15 г, 0,283 ммоль, 72,3% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,50-8,41 (м, 2H), 8,41-8,32 (м, 2H), 8,15 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,59-7,39 (м, 4H), 7,26 (дд, J=4,6, 2,5 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,10-3,97 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 531,4 (M+1), 553,4 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157c).

Соединение 157c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(3-(2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157b) (0,15 г, 0,283 ммоль) в DCM (4 мл), используя TFA (0,218 мл, 2,83 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] этил 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157c) (0,028 г, 23% выход), в виде соли HCl; МС (ЭСИ+): 431,4 (M+1).

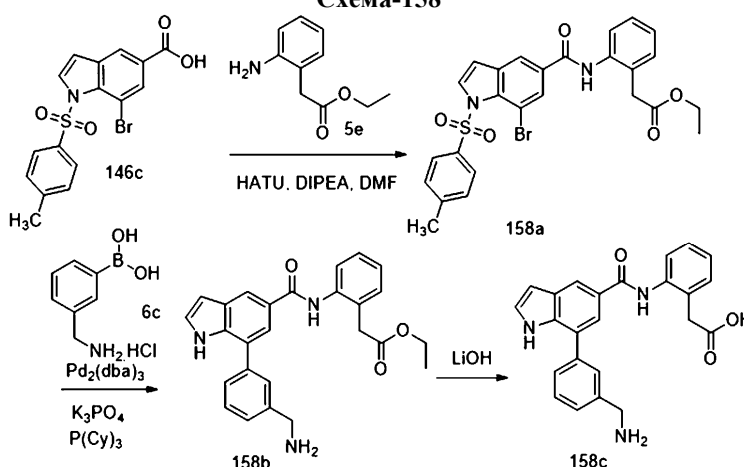
Стадия-3. Получение 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

карбоксамидо)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (157d).

Соединение 157d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетата (157с) (0,1 г, 0,232 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (3 мл), используя гидроксид натрия (2 М, 0,348 мл, 0,697 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с последующей флэш-хроматографией на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] 2-(3-(2-(3-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (157d) (0,007 г, 8% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,61 (с, 1H, D₂O заменяемо), 9,33 (с, 1H), 9,15 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,42-8,36 (м, 1H), 8,34-8,22 (м, 3H), 7,62 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=4,6, 2,6 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,74 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 401,4 (M-1), 803,5 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 90,71%.

Схема-158



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (158с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158а).

Соединение 158а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоновой кислоты (146с) (200 мг, 0,507 ммоль) в DMF (15 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (182 мг, 1,015 ммоль), DIPEA (0,353 мл, 2,029 ммоль) и HATU (386 мг, 1,015 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(2-(7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158а) (102 мг) в виде коричневой смолы, МС (ЭСИ+): 555,10 и 557,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 553,20 и 555,20 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158b).

Соединение 158b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-1-тозил-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158а) (90 мг, 0,162 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (46 мг, 0,243 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,092 мл, 0,275 ммоль), трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,097 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,045 г, 0,049 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158b) (5 мг, 3% за две стадии) в виде белого твердого вещества. МС (ЭСИ+): 428,3 (M+1) и 450,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 426,5 (M-1) и 462,4 (M+Cl).

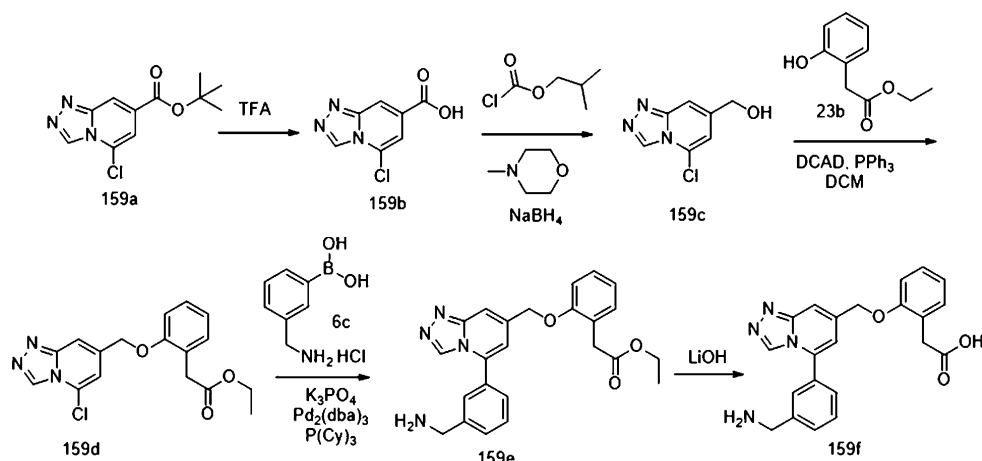
Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (158с).

Соединение 158с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (158b) (5 мг, 0,012 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (5,01 мг, 0,117 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 3:1)] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (158с) (4 мг, 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 11,44 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02

(д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,47 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 398,4 (М-1).

Схема-159



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (159f).

Стадия-1. Получение 5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (159b).

К раствору трет-бутил 5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-карбоксилата (159a) (950 мг, 3,67 ммоль; CAS №1246759-50-1) в CH₂Cl₂ (30 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (4,24 мл, 55,0 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением 5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (159b), которую использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ-): 196,1 и 198,1 (М-1).

Стадия-2. Получение (5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанола (159c).

Соединение 159c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (159b) (1,84 ммоль), используя N-метилморфолин (0,726 мл, 6,61 ммоль) в THF (30 мл), изобутилхлорформиат (0,868 мл, 6,61 ммоль) и NaBH₄ (278 мг, 7,34 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] (5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанола (159c) (84 мг, 25% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,36 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,60 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 2H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159d).

Соединение 159d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метанола (159c) (80 мг, 0,436 ммоль) в DCM (5 мл) и THF (5 мл), используя трифенилфосфин (149 мг, 0,566 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (2,51 г, 13,92 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 208 мг, 0,566 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159d) (140 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53-7,22 (м, 3H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 368,1 и 370,1 (М+Na); МС (ЭСИ-): 344,2 (М-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159e).

Соединение 159e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159d) (116 мг, 0,335 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (94 мг, 0,503 ммоль), трикалийфосфат (0,190 мл, 0,570 ммоль, 3 М раствор), воду (0,05 мл) и Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,101 ммоль) в атмосфере Ar и нагревание при 125°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159e) (25 мг, 18%) в виде бесцветной смолы; МС (ЭСИ+): 417,3 (М+1) и 439,3 (М+Na); МС (ЭСИ-): 451,4 (М+Cl).

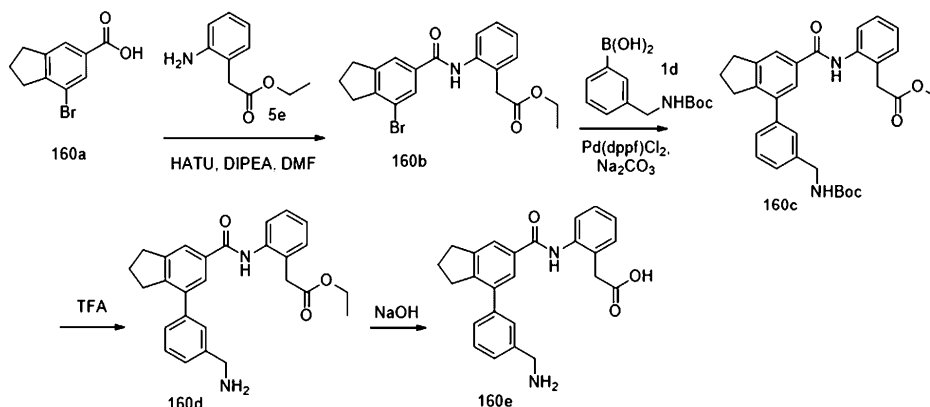
Стадия-5. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (159f).

Соединение 159f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)ацетата (159e) (25 мг, 0,060 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали дихлорметан/метанолом (от 1:0 до 3:1)] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (159f) (12 мг, 52%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,40 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,16 (уш. с, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,3 (M+1) и 411,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 387,2 (M-1) и 423,2 (M+Cl).

Схема-160



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (160e).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160b).

Соединение 160b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (160a) (2,0 г, 8,29 ммоль; получена в соответствии с процедурой, описанной у Johansson, Anders и Persson, Joachim в междунар. заявке PCT, 2004110344 от 23 декабря 2004 г.) в DMF (40 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (1,78 г, 9,95 ммоль), DIPEA (3,21 г, 24,88 ммоль) и HATU (3,78 г, 9,95 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетатом в н-гексане (0-20%)] этил 2-(2-(7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160b) (1,2 г, 36%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,33 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,09-6,87 (м, 1H), 6,65 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,51 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,08 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,06 (т, J=7,5 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 404,0 (M+1); (ЭСИ-) 401,9 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160c).

Соединение 160c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160b) (0,5 г, 1,24 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (0,37 г, 1,49 ммоль), Na₂CO₃ (0,39 г, 3,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,10 г, 0,12 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 60°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в н-гексане] этил 2-(2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160c) (0,15 г, 22,90%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,60 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,83-7,67 (м, 2H), 7,44-7,26 (м, 4H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,06 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,30 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,96 (дт, J=10,4, 7,4 Гц, 4H), 2,10-1,91 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,24-1,06 (м, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160d).

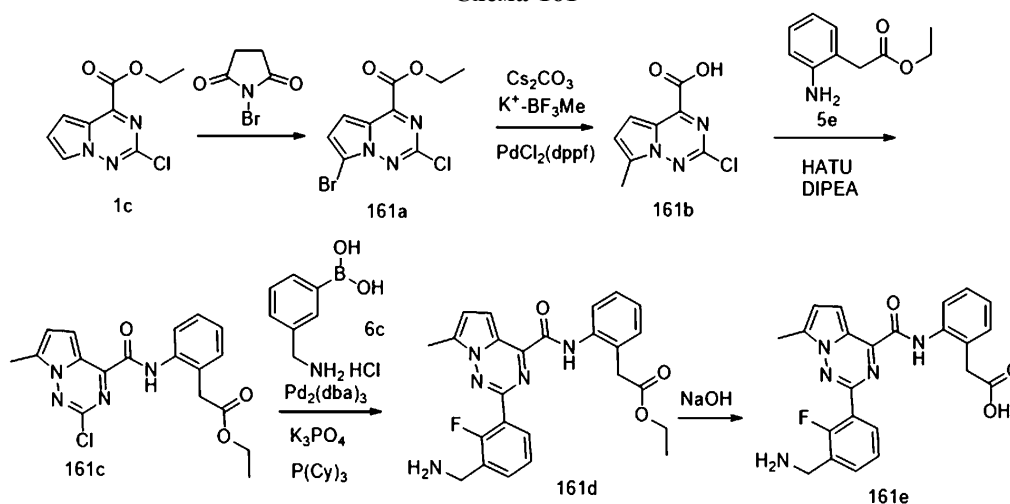
Соединение 160d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160c) (0,070 г, 0,132 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,204 мл, 2,65 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160d) (0,057 г, 100% выход), соль TFA, в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 429,3 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (160e).

Соединение 160e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (160d) (0,056 г, 0,131 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (4 мл), используя гидроксид натрия (2 М водн., 0,457 мл, 0,915 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (160e) (0,012 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,35 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 10,04 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,34 (уш. с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,62-7,42 (м, 4H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,21 (тд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,01 (т, J=7,3 Гц, 4H), 2,15-1,98 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 401,3 (M+1), 801,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 399,4 (M-1), 799,6 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 99,35%.

Схема-161



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (161e).

Стадия-1. Получение этил 7-бром-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (161a).

К раствору этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (1c) (1,5 г, 6,65 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C добавляли раствор NBS (1,302 г, 7,31 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 25 г элюировали этилацетатом и гексанами) с получением этил 7-бром-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (161a) (650 мг, 32% выход) в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (161b).

К раствору этил 7-бром-2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (161a) (0,5 г, 1,642 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли раствор карбоната цезия (1,605 г, 4,93 ммоль) в воде (1 мл), трифтор(метил)бората калия (0,400 г, 3,28 ммоль), PdCl $_2$ (dppf) (0,120 г, 0,164 ммоль) и нагревали с перемешиванием при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (80 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 60%] с получением 2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (161b) (410 мг) в виде темно-коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 210,1 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161c).

Соединение 161c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (161b) (400 мг, 1,890 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (508 мг, 2,84 ммоль), DIPEA (0,990 мл, 5,67 ммоль) и HATU (1078 мг, 2,84 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0% до 60%] этил 2-(2-(2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161c) (125 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 7,59 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м,

2H), 7,23 (м, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 395,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161d).

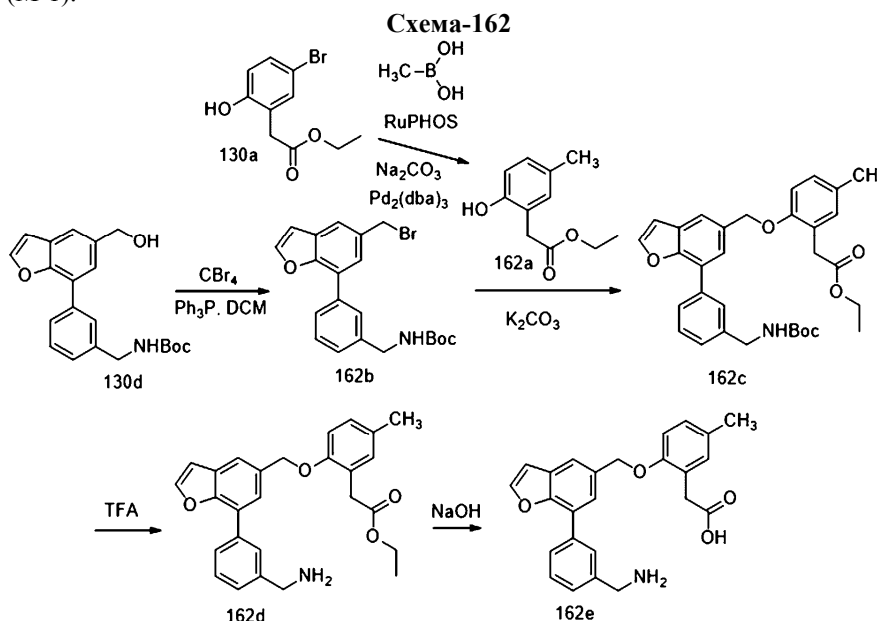
Соединение 161d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(2-хлор-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161с) (60 мг, 0,161 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (50 мг, 0,241 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,134 мл, 0,402 ммоль), трициклогексилфосфин (0,014 г, 0,048 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,015 г, 0,016 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0 до 40 до 100%)] этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161d) (25 мг, 34% выход) в виде липкого материала;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,23-8,10 (м, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,96 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,87 (д, J=4,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 462,3 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (161е).

Соединение 161е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (161d) (24 мг, 0,052 ммоль) в THF (2 мл) и этаноле (1 мл), используя гидроксид натрия (2,5 М водный раствор) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(2-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-7-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (161е) (22 мг, 98% выход), соль HCl, в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 1H), 7,75 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,66 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 434,3 (M+1), 456,2 (M+Na), (ЭСИ-): 432,4 (M-1).



Получение 2-(2-(2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (162е).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетата (162а).

Соединение 162а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-130, из этил 2-(5-бром-2-гидроксифенил)ацетата (130а) (0,750 г, 2,89 ммоль) в толуоле (20 мл), используя метилбороновую кислоту (0,260 г, 4,34 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (RuPHOS) (0,135 г, 0,289 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,133 г, 0,145 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (1,23 г, 11,58 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере азота и нагревание при 100°C в течение 1,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 30%] этил 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетата (162а) (0,242 г, 43% выход) в виде густого прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 6,92-6,82 (м, 2H), 6,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(5-(бромметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (162b).

Соединение 162b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-152, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,398 г, 1,126 ммоль) в DCM (10 мл), используя СВг₄ (0,747 г, 2,252 ммоль) и трифенилфосфин (0,591 г, 2,252 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 30%] трет-бутил 3-(5-(бромметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (162b) (0,328 г, 70% выход) в виде густого бледно-желтого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 3H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162с).

Соединение 162с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из трет-бутил 3-(5-(бромметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (162b) (0,309 г, 0,742 ммоль) в DMF (10 мл), используя карбонат калия (0,256 г, 1,856 ммоль) и этил 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетат (162а) (0,144 г, 0,742 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162с) (0,228 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 552,3 (М+Na); МС (ЭСИ-): 528,4 (М-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162d).

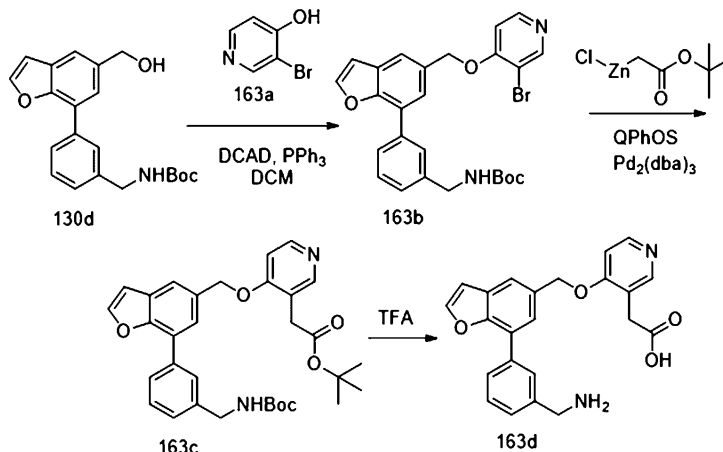
Соединение 162d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162с) (0,223 г, 0,421 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,649 мл, 8,42 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162d) (0,221 г, 97% выход), соль TFA, в виде желтого воска; МС (ЭСИ+): 430,3 (М+1), 452,3 (М+Na).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (162е).

Соединение 162е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (162d) (0,108 г, 0,199 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (10 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,497 мл, 0,994 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (162е) (0,005 г, 6% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,28 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=6,8, 5,0 Гц, 2H), 7,55 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,22 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,3 (М+1), 803,5 (2М+1); МС (ЭСИ-): 400,3 (М-1), 436,3 (М+Cl).

Схема-163



Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (163d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-(((3-бромпиридин-4-ил)окси)метил)бензофуран-7-

ил)бензилкарбамата (163b).

Соединение 163b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,5 г, 1,415 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,408 г, 1,556 ммоль), 3-бромпиридин-4-ол (163a) (0,295 г, 1,698 ммоль; CAS № 36953-41-0) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 0,571 г, 1,556 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] трет-бутил 3-(5-(((3-бромпиридин-4-ил)окси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (163b) (320 мг, 44% выход) в виде белого воскоподобного вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 531,2; 533,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение трет-бутил 2-(4-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)ацетата (163c).

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(5-(((3-бромпиридин-4-ил)окси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (163b) (150 мг, 0,294 ммоль) в THF (4 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (27,0 мг, 0,029 ммоль), Q-Phos (20,93 мг, 0,029 ммоль), (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинк(II) хлорид (0,5 М раствор в эфире) (1,178 мл, 0,589 ммоль), дегазированный в течение 4 мин, и нагревали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры разбавляли этилацетатом (30 мл) и солевым раствором (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали через небольшой слой целита. Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0-40 до 100%)] с получением трет-бутил 2-(4-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)ацетата (163c) (100 мг, 62% выход) в виде липкого материала;

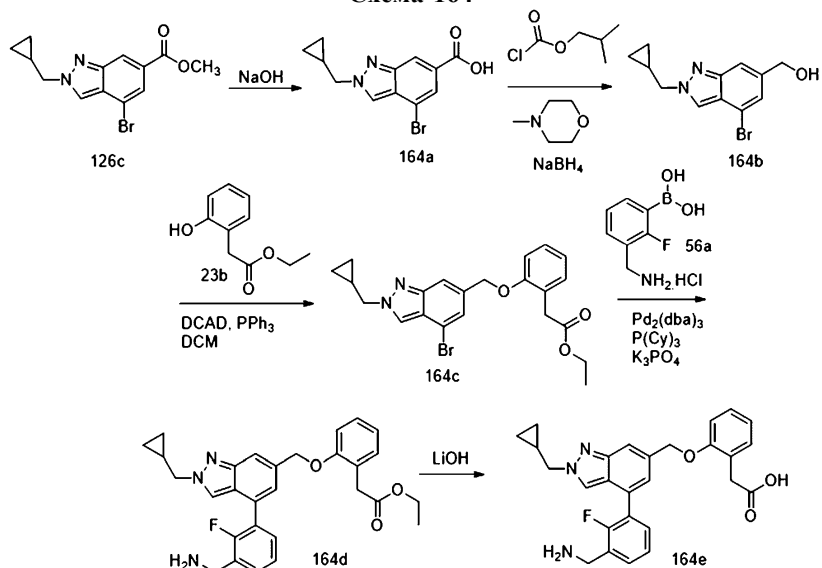
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,66 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,22 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 545,5 (M+1), 567,3 (M+Na), (ЭСИ-): 579,5 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (163d).

Соединение 163d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 2-(4-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)ацетата (163c) (100 мг, 0,184 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,424 мл, 5,51 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (163d) (32 мг, 45% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,62 (уш. с, 3H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,12 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,2 (M+1), 411,3 (M+Na), (ЭСИ-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Схема-164



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (164е).

Стадия-1. Получение 4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (164а).

Соединение 164а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата (126с) (0,802 г, 2,59 ммоль) в THF (10 мл) и метаноле (20 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 5,19 мл, 10,38 ммоль). Это приводило к получению после обработки 4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (164а) (0,755 г, 99% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,24 (с, 1H), 8,68-8,55 (м, 1H), 8,33-8,23 (м, 1H), 7,72 (д, J=1,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,43 (м, 1H), 0,62-0,53 (м, 2H), 0,52-0,45 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 297,1, 295,1 (M+2); МС (ЭСИ-): 295,2, 293,2 (M-2).

Стадия-2. Получение (4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метанола (164b).

Соединение 164b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты (164а) (0,731 г, 2,477 ммоль), используя N-метилморфолин (0,327 мл, 2,97 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформат (0,390 мл, 2,97 ммоль) и NaBH₄ (0,281 г, 7,43 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] (4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метанола (164b) (0,377 г, 54% выход) в виде желтого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,58-7,42 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,29 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,28 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,53-1,28 (м, 1H), 0,64-0,51 (м, 2H), 0,49-0,41 (м, 2H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164с).

Соединение 164с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метанола (164b) (0,361 г, 1,284 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,370 г, 1,412 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,255 г, 1,412 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 0,519 г, 1,412 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164с) (0,232 г, 41% выход) в виде белого воска;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53-8,37 (м, 1H), 7,80-7,56 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,29 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,14-3,97 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,51-1,32 (м, 1H), 1,20-1,01 (м, 3H), 0,62-0,50 (м, 2H), 0,50-0,39 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 465,2; 467,1 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164d).

Соединение 164d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164с) (0,223 г, 0,503 ммоль) в диоксане (6 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (0,127 г, 0,755 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 1,161 мл, 1,509 ммоль), трициклогексилфосфин (0,085 г, 0,302 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,092 г, 0,101 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

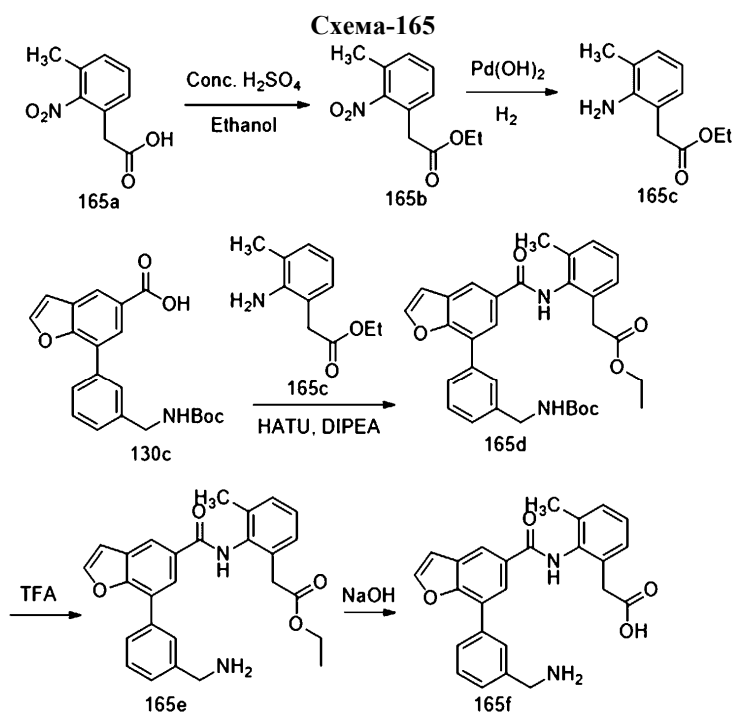
хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 40%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164d) (0,125 г, 51,0% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54-8,37 (м, 4H), 7,75 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,28 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,46-1,31 (м, 1H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,60-0,48 (м, 2H), 0,48-0,38 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,24; МС (ЭСИ+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); МС (ЭСИ-): 522,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 97,03%.

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (164e).

Соединение 164e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (164d) (0,061 г, 0,125 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (7 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,026 г, 0,626 ммоль) в воде (1,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(циклопропилметил)-2Н-индазол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (164e) (0,037 г, 64% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58-8,48 (м, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,48-8,41 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,98-6,83 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,28 (д, J=7,2 Гц, 2H), 4,21-4,12 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,51-1,31 (м, 1H), 0,61-0,47 (м, 2H), 0,48-0,40 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,03; МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); МС (ЭСИ-): 458,4 (M-1), 494,3 (M+Cl).



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (165f).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-метил-2-нитрофенил)ацетата (165b).

К раствору 2-(3-метил-2-нитрофенил)уксусной кислоты (165a) (1,00 г, 5,12 ммоль CAS № 18710-86-6) в этаноле (30 мл) добавляли H_2SO_4 (0,273 мл, 5,12 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, и полученный остаток разбавляли водн. нас. раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с образованием этил 2-(3-метил-2-нитрофенил)ацетата (165b) (1,023 г, 89% выход) в виде густого желтого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,54-7,47 (м, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-амино-3-метилфенил)ацетата (165c).

К раствору этил 2-(3-метил-2-нитрофенил)ацетата (165b) (0,500 г, 2,240 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли гидроксид палладия на углеводе (0,315 г, 2,240 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, целит промывали EtOAc (3×25 мл) и объединенный фильтрат концентрировали и сушили под вакуумом с получением этил 2-(2-амино-3-метилфенил)ацетата (165с) (0,079 г, 18% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 6,87 (дд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,45 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165d).

Соединение 165d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (130с) (0,12 г, 0,327 ммоль) в DMF (5 мл), используя этил 2-(2-амино-3-метилфенил)ацетат (165с) (0,076 г, 0,392 ммоль), DIPEA (0,171 мл, 0,980 ммоль) и NATU (0,149 г, 0,392 ммоль). Это приводило после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г элюировали этилацетатом/метанолом (9:1) в гексанах от 0% до 100%] к образованию этил 2-(2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165d) (0,142 г, 80% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 565,4 (M+Na); МС (ЭСИ-): 577,4 (M+Cl).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165е).

Соединение 165е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165d) (0,139 г, 0,256 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,395 мл, 5,12 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 30%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165е) (0,088 г, 62% выход) в виде TFA-аддукта; МС (ЭСИ+): 443,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 477,4 (M+Cl).

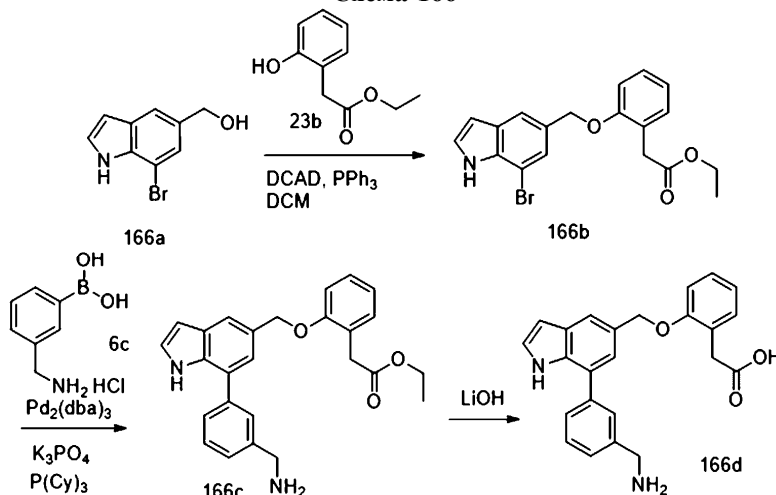
Стадия-5. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (165f).

Соединение 165f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)ацетата (165е) (0,108 г, 0,199 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор гидроксида натрия (2 М водн., 0,288 мл, 0,576 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-карбоксамидо)-3-метилфенил)уксусной кислоты (165f) (0,004 г, 8% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,2 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 10,05 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,35 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 8,10-8,05 (м, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,45-6,95 (м, 6H, D₂O заменяемо, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,24 (с, 3H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ D₂O) δ 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,17-8,08 (м, 2H), 8,01-7,93 (м, 2H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 4H), 4,12 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,20 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 415,3 (M+1), 437,2 (M+Na); 829,4 (2M+1); МС (ЭСИ-): 413,3 (M-1), 449,3 (M+Cl), 827,5 (2M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,27%.

Схема-166



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты

(166d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166b).

Соединение 166b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бром-1H-индол-5-ил)метанола (166a) (440 мг, 1,946 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Fairfax, David John et al.; в публ. пат. заявк. США, 2014/0140956 (включенной посредством ссылки), 22 мая 2014 г.) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (766 мг, 2,92 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (877 мг, 4,87 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азоидикарбоксилата (1072 мг, 2,92 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 4:1, затем 0:1)] этил 2-(2-((7-бром-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166b) (350 мг) в виде коричневой смолы; МС (ЭСИ+): 410,1 и 412,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 386,2 и 388,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166c).

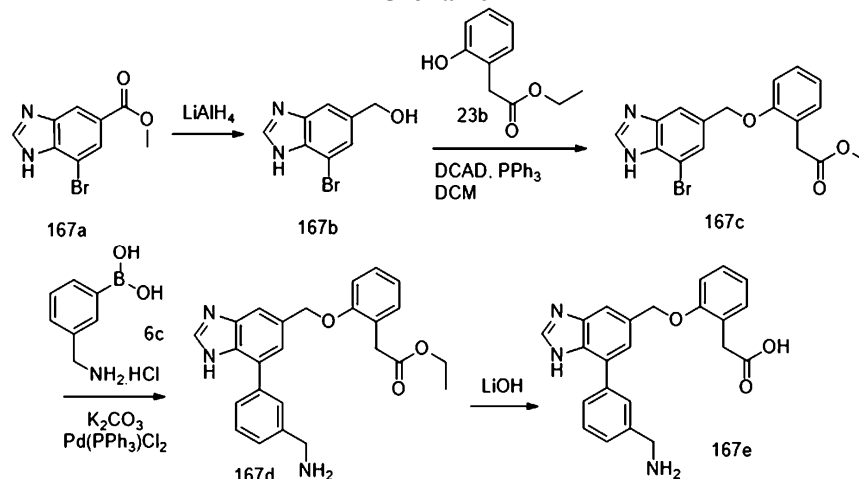
Соединение 166c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166b) (240 мг, 0,618 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (174 мг, 0,927 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М раствор, 0,350 мл, 1,051 ммоль), трициклогексилфосфин (104 мг, 0,371 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (170 мг, 0,185 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 125°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166c) (60 мг) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 415,4 (M+1) и 437,3 (M+Na); МС (ЭСИ-): 449,3 (M+Cl).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (166d).

Соединение 166d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (166c) (55 мг, 0,133 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34 мг, 0,796 ммоль) в воде (6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (166d) (11 мг, 2,3% за три стадии) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,37 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 771,7 (2M-1).

Схема-167



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (167e).

Стадия-1. Получение (7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола (167b).

К раствору метил 7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (167a) (300 мг, 1,176 ммоль; CAS № 1354756-19-6) в THF (10 мл) охлаждали до 0°C добавляли алюмогидрид лития (44,6 мг, 1,176 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 18 ч. Добавляли дополнительный алюмогидрид лития (90 мг), и реакционную смесь продолжали перемешивать при КТ в течение 6 ч. Реакцию осторожно гасили 20% водн. Na₂SO₄ (10 мл), водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл, 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] с получением (7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола

(167b) (195 мг, 73%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,69 (уш. с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,49 (уш. с, 1H), 7,36 (уш. с, 1H), 5,30 (уш. с, 1H), 4,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 249,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167с).

Соединение 167с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанола (167b) (180 мг, 0,793 ммоль) в DCM (9 мл), THF (4 мл) и DMF (4 мл), используя трифенилфосфин ((312 мг, 1,189 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (357 мг, 1,982 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (437 мг, 1,189 ммоль в DCM (9 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(2-((7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167с) (54 мг) в виде светло-коричневой смолы; МС (ЭСИ-): 387,2 и 389,2 (M-1).

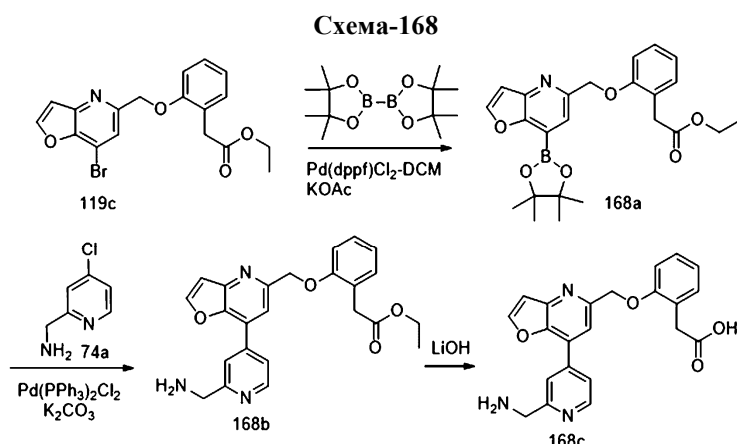
Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167d).

Соединение 167d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167с) (50 мг, 0,128 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (36,1 мг, 0,193 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (27,0 мг, 0,039 ммоль) и карбонат калия (35,5 мг, 0,257 ммоль) в воде (0,6 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 95°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167d) (7 мг, 2% за две стадии) в виде бесцветной смолы; МС (ЭСИ+): 416,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (167е).

Соединение 167е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (167d) (7 мг, 0,017 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (7,21 мг, 0,168 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/DMA 50 (от 1:0 до 1:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (167е) (4 мг, 61%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 3H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,30 (д, J=3,0 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,66 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 386,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 87,87%.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (168с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168а).

Соединение 168а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромфуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (119с) (430 мг, 1,102 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (420 мг, 1,65 ммоль), ацетат калия (324 мг, 3,31 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (135 мг, 0,17 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168а) (150 мг, 31% выход) в виде

прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 460,4 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168b).

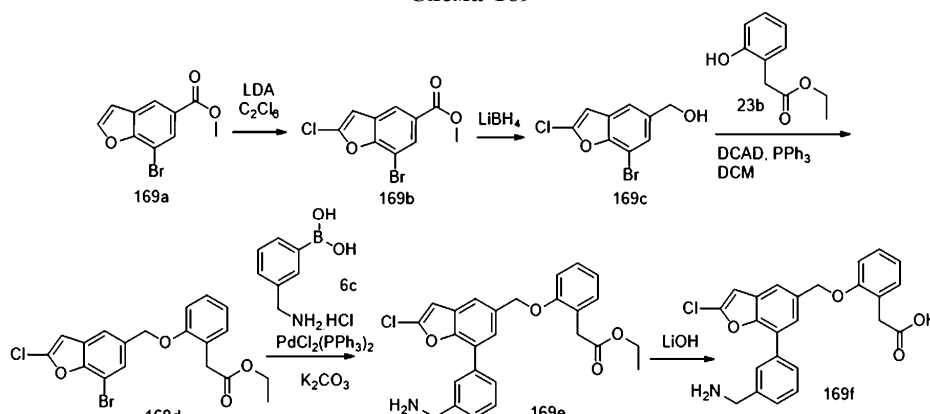
Соединение 168b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168a) (70 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (34 мг, 0,24 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (17 мг, 0,02 ммоль) и раствор K_2CO_3 (55 мг, 0,40 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168b) (21 мг, 31% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 418,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (168с).

Соединение 168с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)ацетата (168b) (21 мг, 0,050 ммоль) THF/MeOH (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (12,67 мг, 0,30 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (168с) (3 мг, 14% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25-8,19 (м, 2H), 8,17 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,99 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,78 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 390,2 (M+1); (ЭСИ-): 388,2 (M-1).

Схема-169



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (169f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-хлорбензофуран-5-карбоксилата (169b).

К перемешиваемому раствору метил 7-бромбензофуран-5-карбоксилата (169a) (3,06 г, 12,00 ммоль; CAS № 286836-79-1) в сухом THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям LDA (1,5 М в THF, 11 мл, 16,50 ммоль). Смесь выдерживали -78°C в течение 1,5 ч с последующим добавлением раствора перхлорэтана (4,06 г, 17,15 ммоль) в сухом THF (8 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом/гексанами, 0-30%] с получением метил 7-бром-2-хлорбензофуран-5-карбоксилата (169b) (1,56 г, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,89 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (7-бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метанола (169с).

Соединение 169с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-хлорбензофуран-5-карбоксилата (169b) (1,67 г, 5,77 ммоль) в THF (20 мл), используя $LiBH_4$ (4,25 мл, 4 М, 17,00 ммоль) и MeOH (0,7 мл, 17,30 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] (7-бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метанола (169с) (1,01 г, 67,0% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,53 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,39 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169d).

Соединение 169d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-

бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метанола (169с) (1,02 г, 3,90 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (1,12 г, 4,27 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (862 мг, 4,78 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 1,55 г, 4,22 ммоль) в DCM (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169d) (839 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69-7,60 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 3H), 7,06 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169е).

Соединение 169е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169d) (230 мг, 0,543 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (142 мг, 0,941 ммоль), раствор K₂CO₃ (231 мг, 1,671 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (61 мг, 0,087 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] соединения 169е (160 мг, 66% выход) в виде прозрачного масла. Аналитический образец получали очисткой, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169е), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 3H), 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,24-7,12 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,04 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,85 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,87 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 450,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ 100%. Расчет анализа для C₂₆H₂₄ClNO₄·HCl·H₂O: С, 61,91; Н, 5,40; N, 2,78; наблюдаемое: С, 62,28; Н, 5,13; N, 2,82.

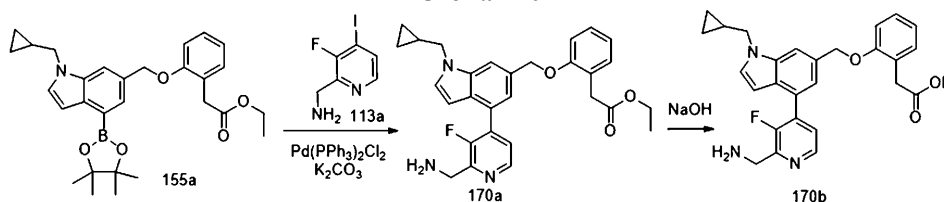
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (169f).

Соединение 169f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (169е) (112 мг, 0,249 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (60 мг, 2,505 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (169f) (68 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (с, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73-7,56 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,11 (д, J=13,2 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 8,01-7,78 (м, 2H), 7,78-7,43 (м, 4H), 7,36-7,14 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 422,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 420,2 (M-1). ВЭЖХ: чистота 100%. Расчет анализа для C₂₄H₂₀ClNO₄·HCl·H₂O: С, 60,51; Н, 4,87; Cl, 14,89; N, 2,94; наблюдаемое: С, 60,81; Н, 4,75; Cl, 14,95; N, 3,04.

Схема-170



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (170b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (170а).

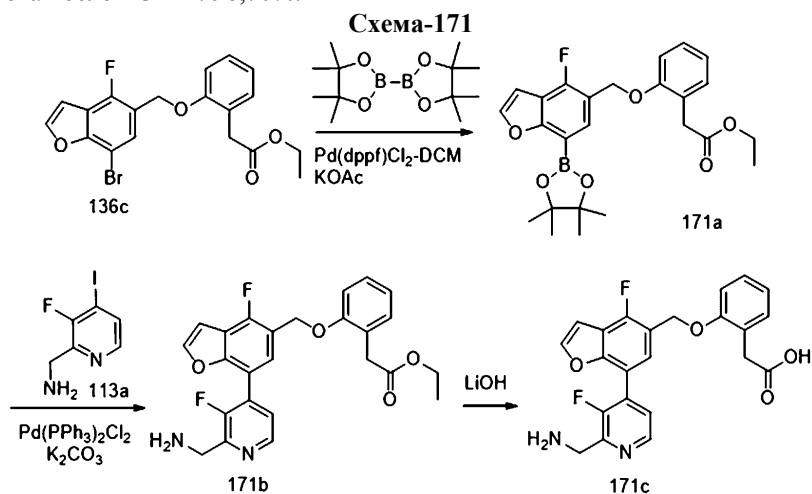
Соединение 170а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (155а) (0,7 г, 1,43 ммоль) в диоксане (7 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113а) (0,28 г, 1,10 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,12 г, 0,17 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,38 г, 2,75 ммоль) в воде (0,7 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-

(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (170a) (0,1 г, 19% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 488,3 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (170b).

Соединение 170b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (170a) (0,1 г, 0,21 ммоль) THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя гидроксид натрия (0,04 г, 1,03 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (170b) (0,01 г, 12% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,50 (с, 3H), 7,81 (с, 1H), 7,70 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,38 (т, J=3,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,37 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,11 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,38-1,16 (м, 1H), 0,58-0,31 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,89; МС (ЭСИ+): 460,3 (М+1); МС (ЭСИ-): 458,3 (М-1). Чистота после ВЭЖХ: 96,70%.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (171c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171a).

Соединение 171a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (136с) (510 мг, 1,25 ммоль), используя бис(пинаколато)дифторид (477 мг, 1,88 ммоль), ацетат калия (369 мг, 3,76 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (153 мг, 0,19 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171a) (400 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 477,2 (М+Na); (ЭСИ-): 453,3 (М-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171b).

Соединение 171b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171a) (190 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (137 мг, 0,54 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (44 мг, 0,063 ммоль) и раствор K₂CO₃ (173 мг, 1,26 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171b) (88 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества;

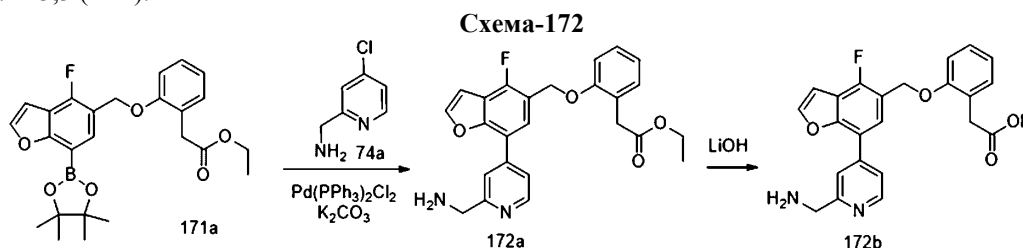
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70-8,56 (м, 4H, Partially D₂O заменяемо), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,43-4,29 (м, 2H), 3,86 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,23, -128,69; МС (ЭСИ+): 453,2 (М+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (171с).

Соединение 171с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171b) (60 мг, 0,13 ммоль) THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (7,23 мг, 0,17 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (171с) (22 мг, 39% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69-8,51 (м, 4H, частично D₂O заменяемо), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,42-4,30 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,30, -128,46; МС (ЭСИ+): 425,2 (M+1); (ЭСИ-): 423,3 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (172b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (172a).

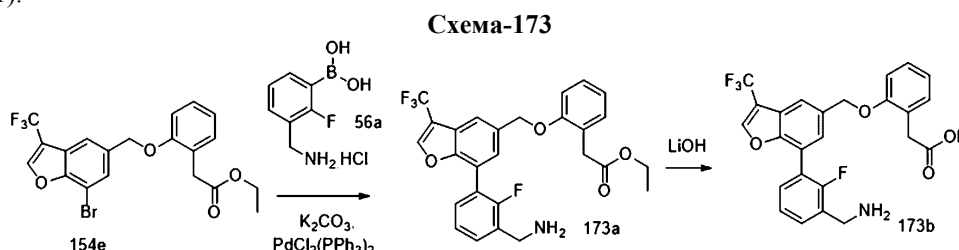
Соединение 172a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (171a) (190 мг, 0,42 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (78 мг, 0,54 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (44,0 мг, 0,063 ммоль) и раствор K₂CO₃ (173 мг, 1,26 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (172a) (70 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (дд, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 8,51 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 7,98-7,89 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,30 (к, J=5,7 Гц, 2H), 3,87 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,91 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,63; МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (172b).

Соединение 172b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (172a) (56 мг, 0,13 ммоль) THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (7,03 мг, 0,17 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (172b) (15 мг, 27% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,64 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17-8,10 (м, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,34-7,16 (м, 4H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,35; МС (ЭСИ+): 407,2 (M+1); (ЭСИ-): 405,3 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (173b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (173а).

Соединение 173а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154е) (222 мг, 0,486 ммоль) в диоксане (30 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (165 мг, 0,805 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (55 мг, 0,078 ммоль) и K_2CO_3 (220 мг, 1,592 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar , нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] соединения 173а (181 мг, 74% выход), свободное основание в виде прозрачного масла. Аналитический образец получали очисткой свободного основания, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (173а), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

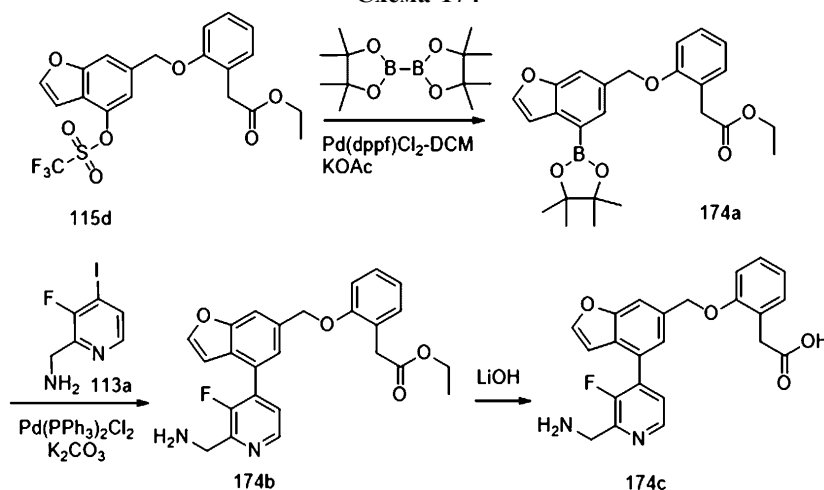
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (с, 1H), 8,66 (с, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,73 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,68-7,43 (м, 2H), 7,39 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,19 (к, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,85 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,85 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,08, -118,78. МС (ЭСИ+): 502,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (173b).

Соединение 173b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (173а) (121 мг, 0,241 ммоль) THF/MeOH (6 мл кажд.), используя гидроксид лития (75 мг, 3,13 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (173b) (53 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,66 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 7,38 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,26-7,09 (м, 2H), 7,03 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,85 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. МС (ЭСИ+): 474,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 472,2 (M-1). ВЭЖХ: чистота 99,28%. Расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; наблюдаемое: C, 58,34; H, 3,88; Cl, 6,80; N, 2,78.

Схема-174



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (174с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174а).

Соединение 174а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (115d) (500 мг, 1,091 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (415 мг, 1,636 ммоль), ацетат калия (321 мг, 3,27 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (134 мг, 0,164 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 15 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 5:1)] этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174а) (235 мг) в виде бесцветной смолы; МС (ЭСИ+): 459,4 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174b).

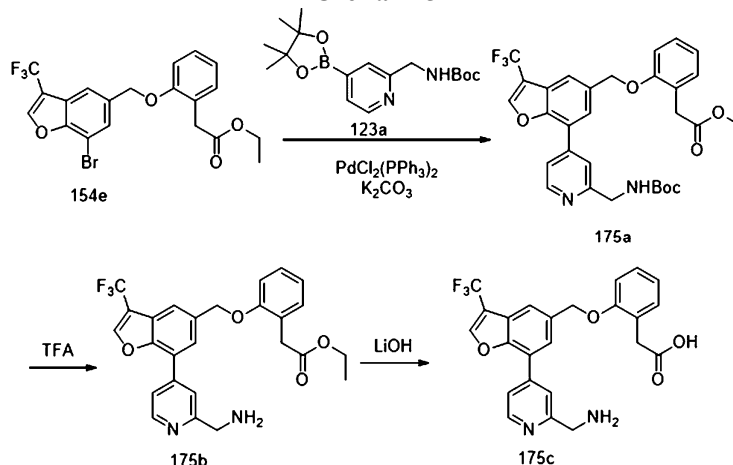
Соединение 174b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174a) (220 мг, 0,504 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (191 мг, 0,756 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (106 мг, 0,151 ммоль) и раствор K_2CO_3 (209 мг, 1,513 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174b) (51 мг) в виде светло-коричневой смолы; МС (ЭСИ⁺): 435,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (174c).

Соединение 174c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (174b) (48 мг, 0,110 ммоль) THF/MeOH (3 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (28 мг, 0,663 ммоль) в воде (3,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (174c) (5 мг, 1,3% за три стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,50 (с, 3H), 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,71 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,43-4,32 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,89; МС (ЭСИ⁺): 407,2 (M+1); МС (ЭСИ⁻): 405,2 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 92,60%.

Схема-175



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (175c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175a).

Соединение 175a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154e) (229 мг, 0,501 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123a) (380 мг, 1,137 ммоль), K_2CO_3 (245 мг, 1,773 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (56 мг, 0,080 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали этилацетат в гексане от 20 до 100%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175a) (263 мг, 90% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ⁺): 585,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175b).

Соединение 175b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175a) (263 мг, 0,450 ммоль) в DCM (6 мл), используя TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA/DCM (0-80%)] соединения 175b (205 мг, 94% выход), сво-

бодное основание, в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали дополнительной очисткой, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175b), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

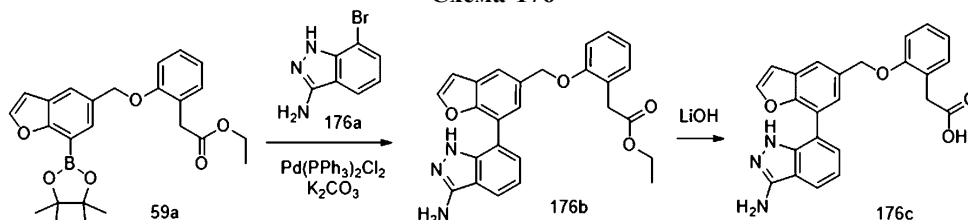
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,83 (дд, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 8,68 (с, 3H), 8,18-8,09 (м, 1H), 8,06-7,83 (м, 3H), 7,36-7,18 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,32 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 485,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (175с).

Соединение 175с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (175b) (140 мг, 0,289 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (81 мг, 3,38 ммоль) в воде (2 мл). Это привело к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (175с) (71 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,82 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,65 (уш. с, 3H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07-7,92 (м, 3H), 7,34-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 457,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 455,3 (M-1). ВЭЖХ: чистота 97,6%.

Схема-176



Получение 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (176с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (176b).

Соединение 176b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (241 мг, 0,552 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 7-бром-1H-индазол-3-амин (176a) (160 мг, 0,755 ммоль; CAS № 1234616-28-4), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (72 мг, 0,103 ммоль) и раствор K_2CO_3 (355 мг, 2,57 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это привело к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали этилацетат в гексане от 40-100%] соединения 176b (209 мг, 86% выход), свободное основание, в виде бледно-желтого масла. Аналитический образец получали посредством очистки, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (176b), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

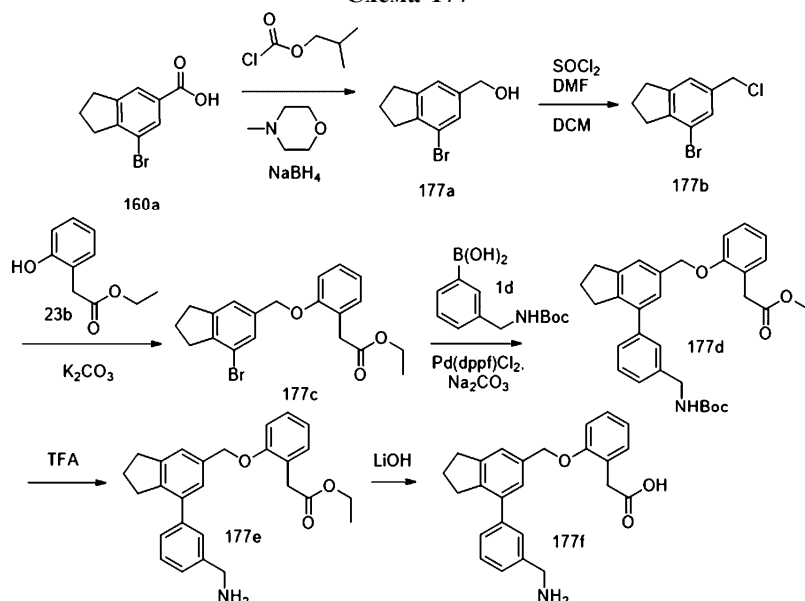
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,91 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90-7,73 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 442,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 440,3 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (176с).

Соединение 176с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (176b) (159 мг, 0,360 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (92 мг, 2,19 ммоль) в воде (2 мл). Это привело к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-амино-1H-индазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (176с) (79 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,66 (с, 2H), 8,06-7,92 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,35-7,10 (м, 3H), 7,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 414,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 412,2 (M-1).

Схема-177



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (177f).

Стадия-1. Получение (7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метанола (177a).

Соединение 177a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (160a) (5,0 г, 20,74 ммоль), используя N-метилморфолин (2,30 г, 22,81 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформат (3,11 г, 22,81 ммоль) и NaBH₄ (1,17 г, 31,11 ммоль) в воде (6,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-30% этилацетатом в n-гексане] (7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метанола (177a) (1,9 г, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,44 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,95 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 2H).

Стадия-2. Получение 4-бром-6-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-индена (177b).

К перемешиваемому раствору (7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метанола (177a) (2,0 г, 8,80 ммоль) в DCM (40,0 мл) добавляли при 0°C тионилхлорид (3,1 г, 26,42 ммоль), каплю DMF и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-бром-6-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-индена (177b) (1,93 г, 89%) в виде бесцветного масла.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177c).

К перемешиваемому раствору 4-бром-6-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-индена (177b) (неочищенный из предыдущей стадии, 1,9 г, 7,73 ммоль) в DMF (19,0 мл) добавляли при комнатной температуре карбонат калия (5,3 г, 38,69 ммоль) и этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (2,0 г, 11,59 ммоль), перемешивали в течение 14 ч и гасили водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×200,0 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя 0-20% этилацетатом в n-гексане, с получением этил 2-(2-((7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177c) (1,4 г, 49,12%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,37 (с, 1H), 7,24 (м, 3H), 7,02 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,03 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,85 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,04 (п, J=7,7 Гц, 2H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177d).

Соединение 177d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177c) (0,5 г, 1,28 ммоль) в ацетонитриле (14 мл), диоксане (6 мл), используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (1d) (0,48 г, 1,92 ммоль), Na₂CO₃ (0,40 г, 3,85 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,10 г, 0,12 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 14 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в n-гексане] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177d) (0,13 г, 20%) в виде бесцветной жидкости;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,45 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 6H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,18 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,03-2,82 (м, 4H), 2,00 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,03 (т, J=7,0 Гц, 3H).

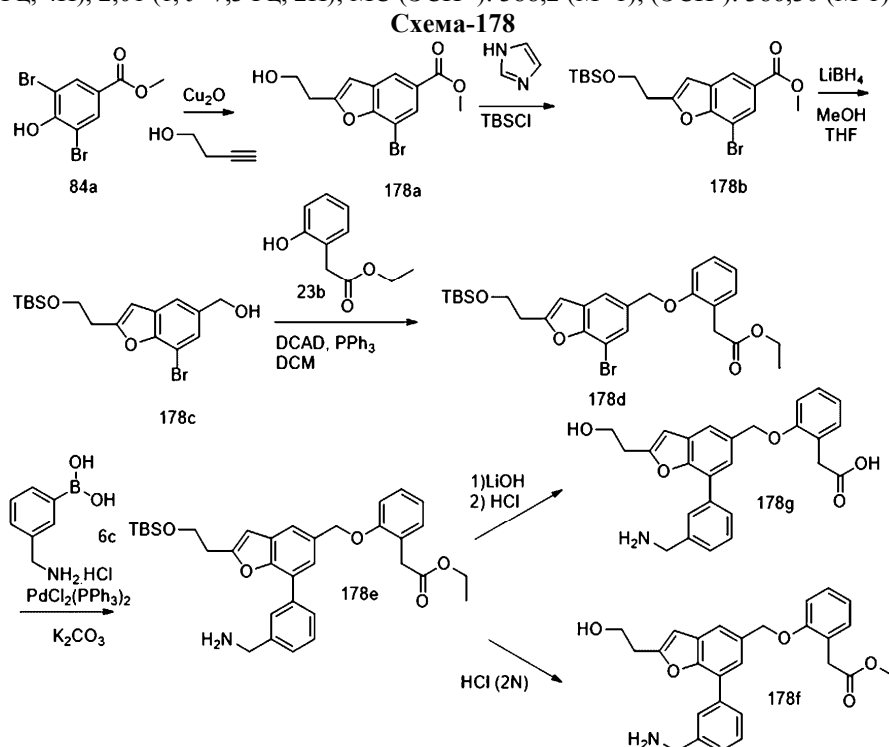
Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177e).

Соединение 177e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177d) (0,1 г, 0,194 ммоль) в DCM (7 мл), используя TFA (0,223 мл, 2,91 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177e) (0,103 г, 100% выход), соль TFA, в виде твердого вещества; МС (ЭСИ+): 416,3 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (177f).

Соединение 177f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)ацетата (177e) (0,194 ммоль) в THF/метаноле (3:1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (163 мг, 3,88 ммоль) в воде (3,9 мл, 1N). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] и [C18 (12 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (177f) (1 мг, 1,2% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,93 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,01 (т, J=7,3 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 388,2 (M+1); (ЭСИ-): 386,30 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (178g).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (178a).

Соединение 178a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (84a) (15 г, 48,4 ммоль) в пиридине (500 мл), используя бут-3-ин-1-ол (3,39 г, 48,4 ммоль) и оксид меди(I) (3,46 г, 24,20 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 80%] метил 7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (178a) (8,1 г, 56% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 4,95-4,82 (м, 1H, D₂O заменяемо), 3,88 (с, 3H), 3,78 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,99 (тд, J=6,4, 1,0 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 299,0 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (178b).

К раствору метил 7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (178a) (6 г, 20,06 ммоль) и имидазола (1,37 г, 20,06 ммоль) в безводном DCM (120 мл) при 0°C добавляли TBS-Cl (3,02 г, 20,06

ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением метил 7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (178b) (7,5 г, 90% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 3,94 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,77 (с, 9H), -0,05 (с, 6H).

Стадия-3. Получение (7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанола (178c).

Соединение 178c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (178b) (7,32 г, 17,71 ммоль) в THF (60 мл), используя LiBH₄ (17,71 мл, 53,1 ммоль, 3 М раствор в THF) и MeOH (2,2 мл, 53,1 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанола (178c) (6,36 г, 93% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49-7,45 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,29 (т, J=5,8 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,54 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,79 (с, 9H), -0,04 (с, 6H); МС (ЭСИ+) 387,1 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178d).

Соединение 178d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанола (178c) (6,11 г, 15,85 ммоль) в DCM (100 мл), используя трифенилфосфин (4,16 г, 15,85 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (2,86 г, 15,85 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 5,82 г, 15,85 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 20%] этил 2-(2-((7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178d) (6,5 г, 75% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,12-3,90 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,03 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,83 (д, J=0,9 Гц, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178e).

Соединение 178e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178d) (650 мг, 1,19 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (334 мг, 1,78 ммоль), раствор K₂CO₃ (492 мг, 3,56 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (125 мг, 0,18 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178e) (441 мг, 65% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 574,3 (M+1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178f).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178e) (200 мг, 0,349 ммоль) в THF (10 мл) добавляли HCl (2N, 1,5 мл), перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток дополняли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178f) (114 мг, 65% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

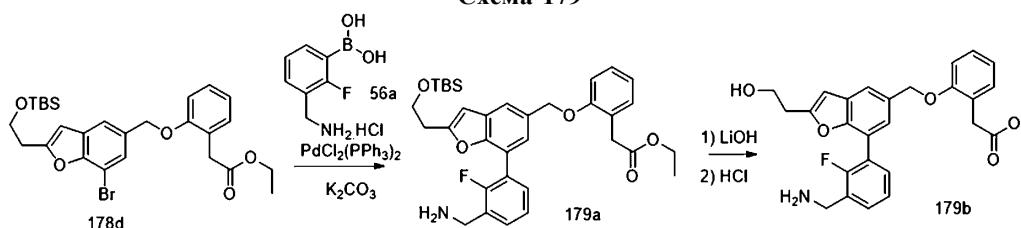
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,98 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,65-7,48 (м, 4H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,89 (т, J=5,4 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,12 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,96 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 460,3 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (178g).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178e) (212 мг, 0,369 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.) добавляли моногидрат гидроксида лития (20 мг, 0,480 ммоль) в воде (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч и подкисляли до pH~4. Полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (178g) (120 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,48 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,01-7,96 (м, 1H), 7,93 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,88 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,78 (к, J=6,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,96 (т, J=6,6 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 432,2 (M+1); (ЭСИ-): 430,3 (M-1).

Схема-179



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (179b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (179a).

Соединение 179a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178d) (225 мг, 1,10 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (225 мг, 1,10 ммоль), раствор K₂CO₃ (303 мг, 2,19 ммоль) в воде (1 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (103 мг, 0,15 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (179a) (330 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества;

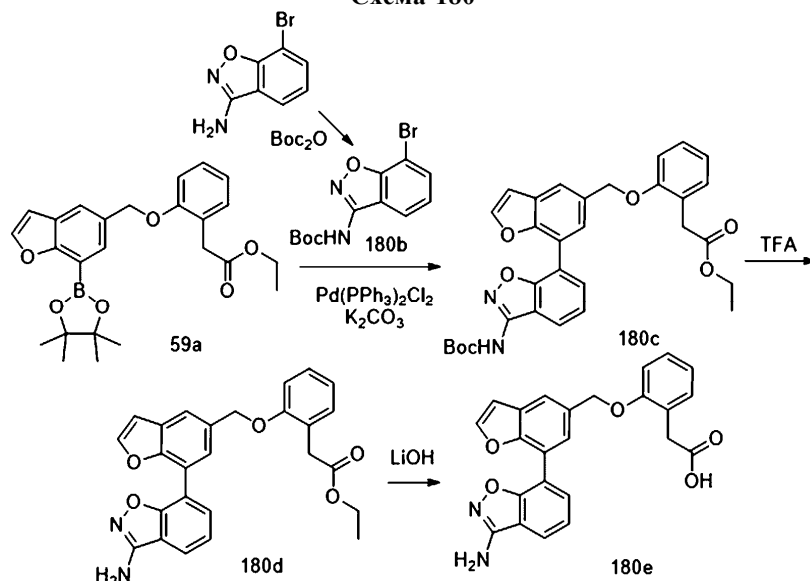
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70-7,58 (м, 3H), 7,48 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,98-3,90 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,98 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,84; МС (ЭСИ+): 592,4 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (179b).

Соединение 179b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-7 схемы-178, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (179a) (175 мг, 0,30 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,18 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (179b) (80 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,54 (с, 2H, D₂O заменяемо), 7,74-7,62 (м, 3H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,76-6,67 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,85 (т, J=5,4 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,17 (с, 2H), 3,72 (к, J=6,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,95-2,82 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,65; МС (ЭСИ+): 450,2 (M+1); (ЭСИ-): 448,3 (M-1).

Схема-180



Получение 2-(2-((7-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (180e).

Стадия-1. Получение трет-бутил (7-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)карбамата (180b)

Смесь 7-бромбензо[d]изоксазол-3-амина (90 мг, 0,422 ммоль; CAS № 1260860-32-9), Boc_2O (0,298 мл, 1,283 ммоль), DMAP (17 мг, 0,139 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 25%] с получением трет-бутил (7-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)карбамата (180b) (132 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (дд, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180c).

Соединение 180c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (153 мг, 0,351 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил (7-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)карбамата (180b) (130 мг, 0,415 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (41 мг, 0,058 ммоль) и раствор K_2CO_3 (162 мг, 1,172 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180c) (168 мг, 0,310 ммоль, 88% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 543,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180d).

Соединение 180d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180c) (168 мг, 0,310 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,3 мл, 3,89 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 40-100%] этил 2-(2-((7-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180d) (55 мг, 40% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (дд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,05-6,92 (м, 2H), 6,85 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,08 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 443,2 (M+1).

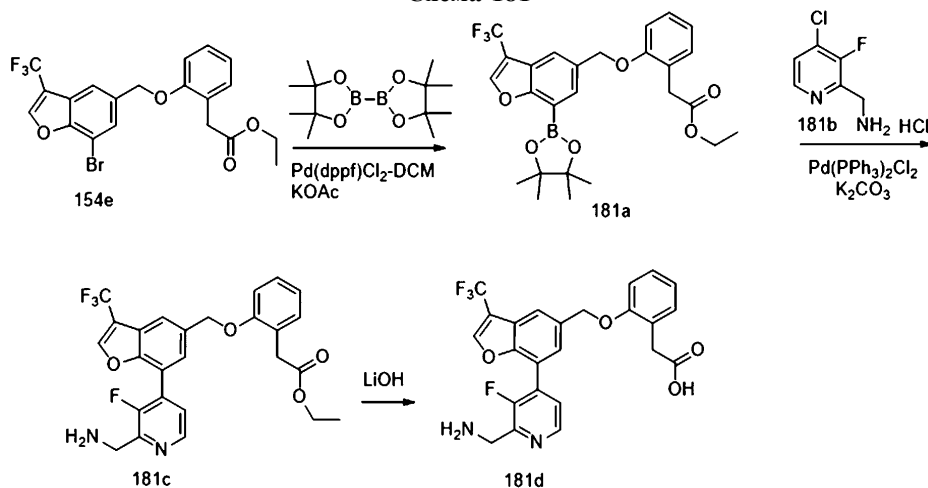
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (180e).

Соединение 180e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (180d) (55 мг, 0,124 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (31 мг, 0,74 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-

аминобензо[d]изоксазол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (180e) (26 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 8,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,84 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 415,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 413,2 (M-1).

Схема-181



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (181d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181a).

Соединение 181a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (154e) (250 мг, 0,547 ммоль), используя бис(пинаколато)дистор (212 мг, 0,835 ммоль), ацетат калия (175 мг, 1,783 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (51 мг, 0,062 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, (12 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181a) (146 мг, 53% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,03-6,93 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,13 (п, J=7,1 Гц, 3H), 3,69 (с, 2H), 1,44 (с, 12H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -59,32.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181c).

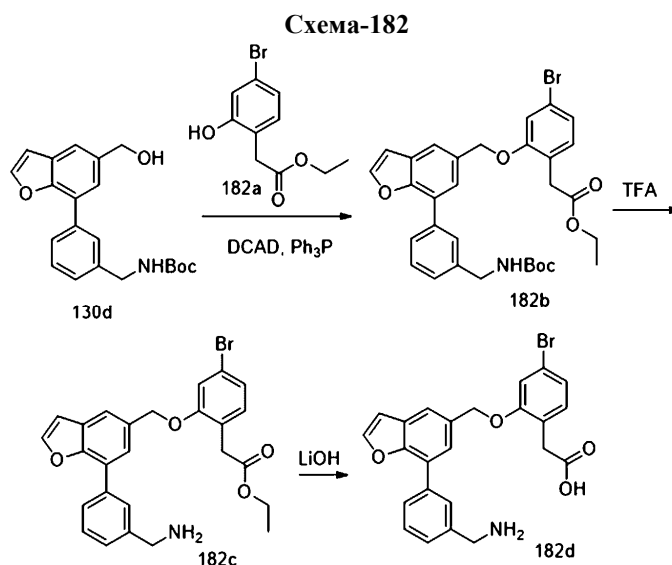
Соединение 181c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181a) (142 мг, 0,282 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанамина (181b) (80 мг, 0,404 ммоль; CAS № 1646565-99-2), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (35 мг, 0,050 ммоль) и раствор K₂CO₃ (220 мг, 1,592 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 80%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181c) (147 мг, 72% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 503,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (181d).

Соединение 181d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (181c) (147 мг, 0,293 ммоль) THF/MeOH (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (65 мг, 1,55 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (181d) (14 мг, 10% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 8,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (дд, J=10,5, 5,2 Гц, 2H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H),

4,33 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,02, -128,49. МС (ЭСИ+): 475,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 473,3 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (182d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b).

Соединение 182b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (1,910 г, 5,40 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,559 г, 5,94 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (182a) (1,4 г, 5,40 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 2,182 г, 5,94 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 80 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] до этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (1,97 г, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,54 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 1H), 7,35 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,31 (дт, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 494,10, 496,10 (M+2, потеря Boc).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетата (182c).

Соединение 182c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,250 г, 0,421 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,324 мл, 4,21 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетата (182c) (0,126 г, 49% выход), соли TFA, в виде белого твердого вещества;

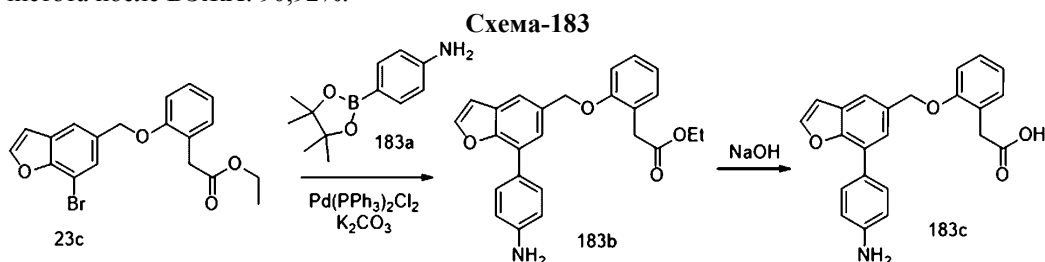
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (с, 3H, D_2O заменяемо), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,91 (дт, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,35 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 496,10, 494,10 (M+2); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,47; МС (ЭСИ-): 494,20, 492,20 (M-2); чистота после ВЭЖХ: 84,72%.

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (182d).

Соединение 182d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетата (182c) (0,100 г, 0,202 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М LiOH (0,506 мл, 1,011 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (182d) (0,076 г, 81% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34 (уш. с, 1H, D_2O заменяемо), 8,33 (уш. с, 3H, D_2O заменяемо),

8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,32 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,12 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,24-4,06 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 468,10, 466,10 (M+2); МС (ЭСИ-): 466,15, 464,20 (M-2); чистота после ВЭЖХ: 90,92%.



Получение 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (183с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (183б).

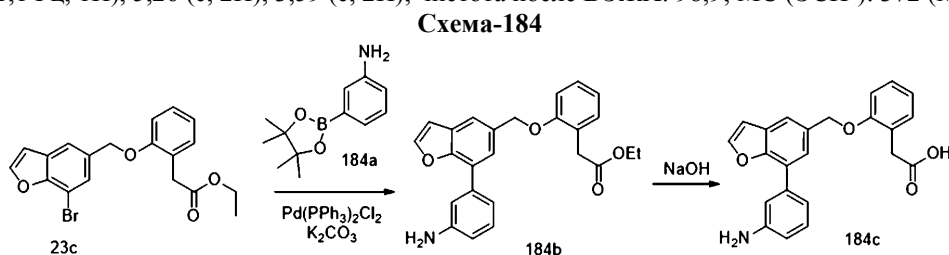
Соединение 183б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (500 мг, 1,285 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (183а) (310 мг, 1,413 ммоль; CAS № 214360-73-3), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (90 мг, 0,128 ммоль) и K_2CO_3 (533 мг, 3,85 ммоль) в атмосфере азота и нагревание при 80°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали 0-30% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (183б) (0,38 г, 74% выход) в виде желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,81-7,67 (м, 3H), 7,59 (д, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,92-6,80 (м, 3H), 5,22 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 402 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (183с).

Соединение 183с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (183б) (0,22 г, 0,548 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл кажд.), используя NaOH (0,088 г, 2,192 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(4-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (183с) (73 мг, 36% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00-7,86 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); чистота после ВЭЖХ: 98,9; МС (ЭСИ-): 372 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (184с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (184б).

Соединение 184б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (200 мг, 0,514 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (184а) (124 мг, 0,565 ммоль; CAS № 210907-84-9), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (36 мг, 0,051 ммоль) и K_2CO_3 (213 мг, 1,541 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота и нагревание при 80°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали 0-30% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (184б) (134 мг, 65,0% выход) в виде густого непрозрачного желтого масла.

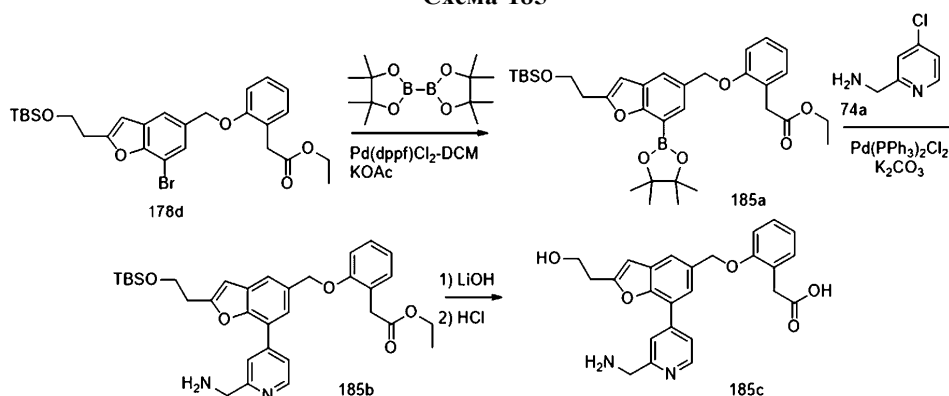
1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,37-7,21 (м, 6H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,82-6,74 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 7H); МС (ЭСИ+): 424 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (184с).

Соединение 184с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (184b) (130 мг, 0,324 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл кажд.), используя NaOH (52 мг, 1,295 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-аминофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (184с) (34 мг, 28% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 3H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 372 (M-1).

Схема-185



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (185с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185а).

Соединение 185а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-(7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (178d) (1,4 г, 2,56 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,97 г, 3,84 ммоль), ацетат калия (0,75 г, 7,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,31 г, 0,38 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, (40 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185а) (1,04 г, 68% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,67-6,62 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,07-3,93 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,01 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,19 (с, 12H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185b).

Соединение 185b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185а) (500 мг, 0,84 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (180 мг, 1,26 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (89 мг, 0,13 ммоль) и раствор K₂CO₃ (291 мг, 2,10 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185b) (320 мг, 66% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 575,4 (M+1).

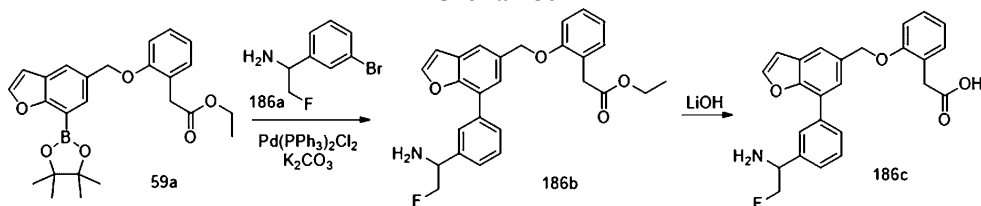
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (185с).

Соединение 185с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-7 схемы-178, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (185b) (212 мг, 0,37 ммоль) THF/MeOH (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (20 мг, 0,48 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (185с) (28 мг, 18% выход за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,75 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,26 (с, 1H), 8,13

(дд, J=5,5, 1,7 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,43-4,28 (м, 2H), 3,80 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,00 (т, J=6,5 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 433,2 (M+1); (ЭСИ-): 431,3 (M-1).

Схема-186



Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (186с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (186б).

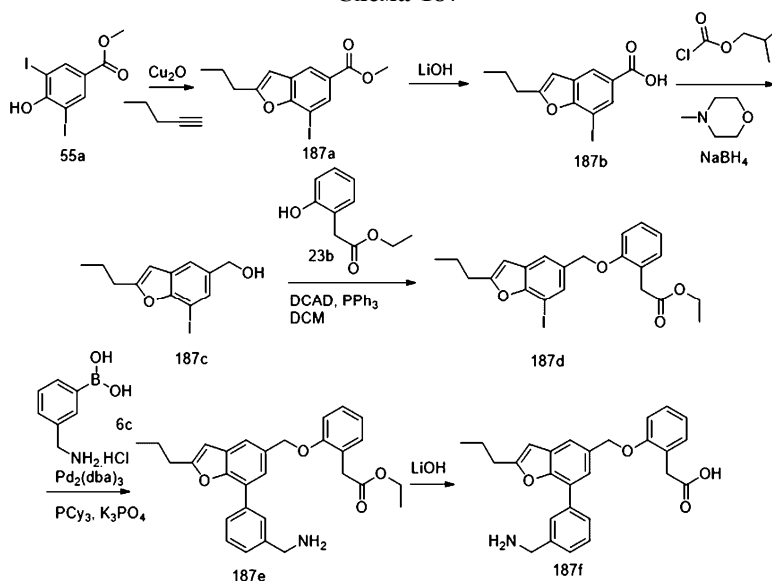
Соединение 186б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (400 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 1-(3-бромфенил)-2-фторэтанамин (186а) (180 мг, 1,26 ммоль; CAS № 929972-40-7), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (97 мг, 0,14 ммоль) и раствор K₂CO₃ (380 мг, 2,75 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере Ar и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 70%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (186б) (246 мг, 60% выход) в виде прозрачного масла); МС (ЭСИ+): 448,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (186с).

Соединение 186с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (186б) (166 мг, 0,37 ммоль) THF/MeOH (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (31 мг, 0,74 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (186с) (110 мг, 71% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,29 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (дт, J=6,6, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 3H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,89-4,72 (м, 2H), 3,61 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,55; МС (ЭСИ+): 420,2 (M+1); (ЭСИ-): 418,3 (M-1).

Схема-187



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (187f).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоксилата (187а).

Соединение 187а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил

4-гидрокси-3,5-диiodобензоата (55a) (12,00 г, 29,71 ммоль) в пиридине (30 мл), используя 1-пентин (2,93 мл, 29,71 ммоль) и оксид меди(I) (2,13 г, 14,85 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%] метил 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоксилата (187a) (3,36 г, 33% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,81 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,84-1,57 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоновой кислоты (187b).

Соединение 187b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоксилата (187a) ((3,30 г, 9,59 ммоль) в MeOH/THF (20 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (805 мг, 19,18 ммоль) в воде (3 мл) Это приводило к получению после обработки 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоновой кислоты (187b) (3,08 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,05 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 2,80 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,87-1,55 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ-): 329,1 (M-1).

Стадия-3. Получение (7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метанола (187c).

Соединение 187c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-иодо-2-пропилбензофуран-5-карбоновой кислоты (187b) (2,50 г, 7,57 ммоль), используя N-метилморфолин (1,00 мл, 9,09 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформиат (1,18 мл, 9,09 ммоль) и NaBH_4 (860 мг, 22,72 ммоль) в воде (4,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 20%] (7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метанола (187c) (1,65 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,54 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,26 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,76 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,86-1,53 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d).

Соединение 187d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метанола (187c) (1,60 г, 5,06 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,86 г, 7,08 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,28 г, 7,08 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 2,60 г, 7,08 ммоль) в DCM (40 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d) (2,10 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,86-1,57 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 501,2 (M+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187e).

Соединение 187e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d) (500 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (294 мг, 1,57 ммоль), трикалийфосфат (378 мг, 1,78 ммоль) в воде (0,6 мл), трициклогексилфосфин (92 мг, 0,35 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 0,105 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0 до 10% метанол в DCM] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187e) (32 мг, 7% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,84-1,64 (м, 2H), 1,02-0,93 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 458,3 (M+1).

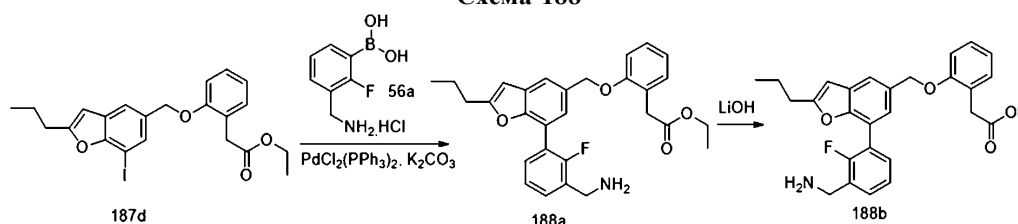
Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (187f).

Соединение 187f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187e) (30 мг, 0,066 ммоль) в MeOH/THF (12 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (10 мг, 0,238 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 10% MeOH в DCM) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (187f) (17 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,81 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,79 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,83-1,62 (м, 2H),

0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 464,3 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 98,33%.

Схема-188



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (188b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (188a).

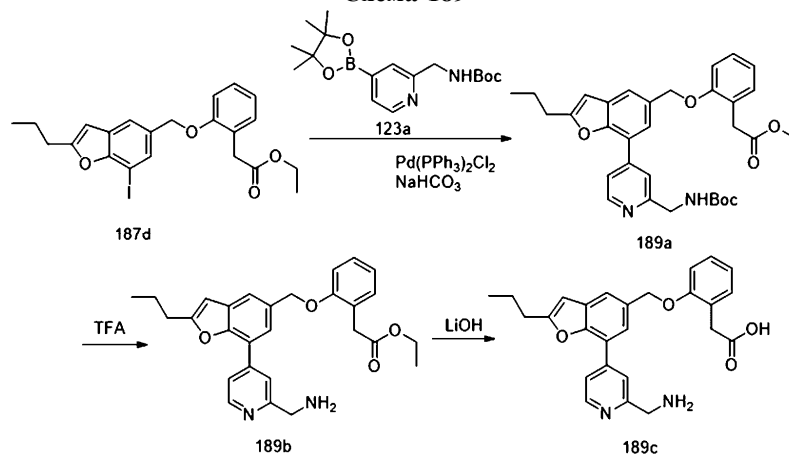
Соединение 188a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d) (2,00 г, 4,18 ммоль) в диоксане (30 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (1,41 г, 6,88 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,90 г, 13,75 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (484 мг, 0,69 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали метанолом в DCM от 0% до 10%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (188a) (1,85 г); МС (ЭСИ+): 476,4 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (188b).

Соединение 188b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (188a) (880 мг, 2,03 ммоль) в MeOH/THF (30 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (341 мг, 8,12 ммоль) в воде (7 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (188b) (220 мг, 25% выход за две стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,35 (с, 3H), 7,74-7,61 (м, 3H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,28-7,15 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,69-6,67 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,73 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,69 (г, J=7,4 Гц, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,66; МС (ЭСИ+): 448,4 (M+1); МС (ЭСИ-): 446,3 (M-1) и 482,4 (M+Cl); чистота после ВЭЖХ: 99,20%.

Схема-189



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (189c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189a).

Соединение 189a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d) (844 мг, 1,76 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123a) (1,18 г, 3,53 ммоль), K_2CO_3 (732 мг, 5,30 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (186 мг, 0,265 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3,5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке

ке [силикагель, элюировали 0 до 2,5% метанол в DCM] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189а) (597 мг, 61% выход);

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (дд, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,49 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,73-6,72 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,32 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,80 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,76 (г, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,04-0,90 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 559,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189b).

Соединение 189b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189а) (575 мг, 1,029 ммоль) в DCM (30 мл), используя TFA (0,8 мл, 10,29 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% метанолом в DCM) этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189b) (402 мг, 85% выход) в виде вязкого коричневого твердого вещества.

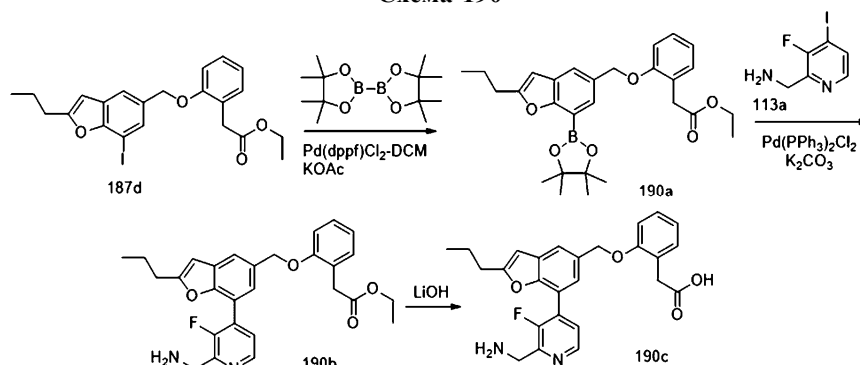
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (дд, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,97 (дд, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=13,0, 1,6$ Гц, 2H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,40-4,23 (м, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,82 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,76 (г, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,02-0,95 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 459,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (189с).

Соединение 189с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (189b) (385 мг, 0,840 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (141 мг, 3,36 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (189с) (123 мг, 34% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,63 (с, 3H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (дд, $J=5,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,40-4,27 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,82 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,76 (г, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 429,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 96,66%.

Схема-190



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (190с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-пропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190а).

Соединение 190а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-иодо-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (187d) (5,00 г, 10,45 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (3,98 г, 15,68 ммоль), ацетат калия (3,08 г, 31,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (761 мг, 1,04 ммоль) в безводном диоксане (120 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 90°C в течение 14 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетата в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((2-пропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190а) (1,84 г, не особо чистый, использовался как есть на следующей стадии).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190b).

Соединение 190b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 этил 2-(2-

((2-пропил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190a) (1,162 г, 2,428 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (3-фтор-4-иодопиридин-2-ил)метанамин (113a) (0,510 г, 2,024 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (245 мг, 0,304 ммоль) и раствор K_2CO_3 (839 мг, 6,07 ммоль) в воде (5 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3,5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 20%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190b) (70 мг, 2,7% за две стадии);

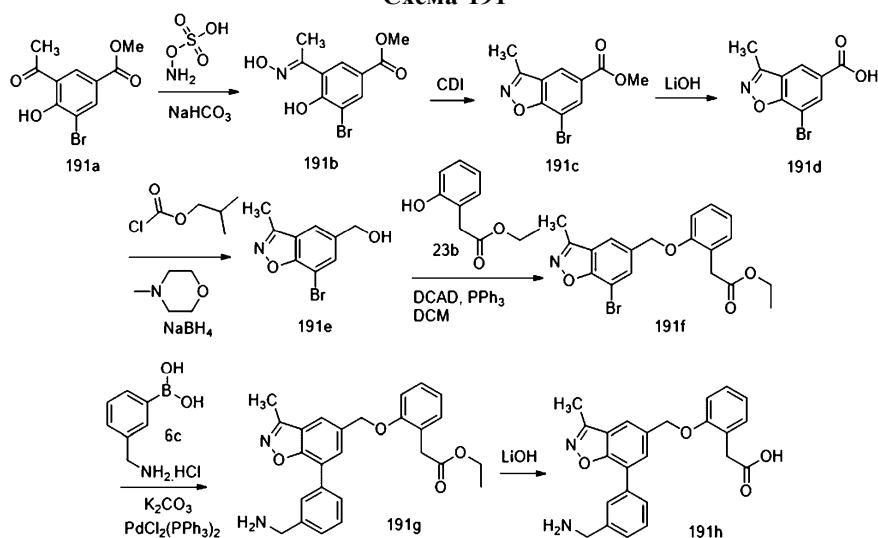
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,52 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,73-6,71 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,99-3,87 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 2,75 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,70 (г, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,02-0,88 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 477,25 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (190c).

Соединение 190c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (190b) (23 мг, 0,546 ммоль) THF/MeOH (3 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (20 мг, 0,48 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-пропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (190c) (2 мг, 3,27%), соль HCl, в виде пушистого белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,63 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,42 (с, 3H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,46-4,32 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,78-2,73 (м, 2H), 1,86-1,56 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,55; 449,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 91,91%.

Схема-191



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (191h).

Стадия-1. Получение (E/Z)-метил 3-бром-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (191b).

К раствору метил 3-ацетил-5-бром-4-гидроксибензоата (191a) (1 г, 3,66 ммоль; CAS № 160753-84-4) в этаноле (30 мл) и дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре добавляли аминокислоту (0,621 г, 5,49 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (1,538 г, 18,31 ммоль) в воде (20 мл) и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления отделившегося твердого вещества, и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом до получения (E/Z)-метил 3-бром-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (191b) (700 мг, 66,4% выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,48 (с, 1H), 12,16 (д, $J=19,2$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 290,00; 288,00 (M+1), (ЭСИ-): 288,10, 286,10 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоксилата (191c)

Раствор (E/Z)-метил 3-бром-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (191b) (640 мг, 2,221 ммоль) и карбонилдиимидазола (720 мг, 4,44 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) нагревали при кипячении с обратных холодильником в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной темпера-

туры, разделяли между EtOAc и водой и подкисляли конц. HCl. Раствор трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли промывали водой, соевым раствором, сушили фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом и гексанами] с получением метил 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (191c) (369 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,63 (с, 3H). Стадия-3. Получение 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоновой кислоты (191d).

Соединение 191d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из метил 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (191c) (340 мг, 1,259 ммоль) в MeOH/THF (10 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (90 мг, 3,78 ммоль) в воде (2 мл) Это приводило к получению после обработки 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (191d) (313 мг, 97% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,48 (с, 1H), 8,45 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,4 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).

Стадия-4. Получение (7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метанола (191e).

Соединение 191e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (191d) (300 мг, 1,172 ммоль), используя N-метилморфолин (0,155 мл, 1,406 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформиат (0,185 мл, 1,406 ммоль) и NaBH₄ (133 мг, 3,51 ммоль) в воде (1 мл).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (25 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] (7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метанола (191e) (190 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 5,47 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,62 (дт, J=5,7, 0,8 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191f).

Соединение 191f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метанола (191e) (180 мг, 0,744 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (215 мг, 0,818 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (167 мг, 0,929 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 300 мг, 0,818 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191f) (190 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94 (с, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 406,10; 404,05 (M+1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191g).

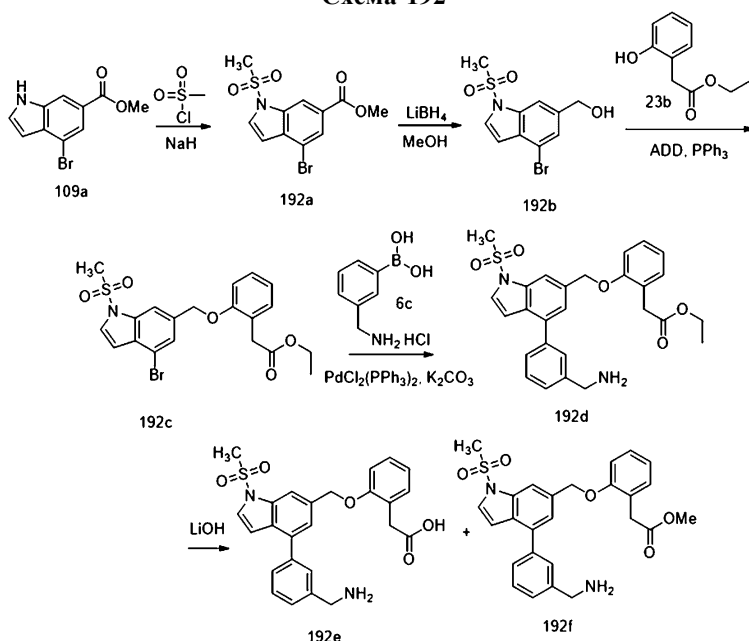
Соединение 191g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191f) (187 мг, 0,463 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (139 мг, 0,740 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (48,7 мг, 0,069 ммоль) и карбонат калия (192 мг, 1,388 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (25 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191g) (30 мг, 15% выход); МС (ЭСИ+): 431,20 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (191h).

Соединение 191h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (191g) (25 мг, 0,058 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (6 мг, 0,232 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (191h) (8 мг, 34% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (уш. с, 3H), 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (м, 3H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,61 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 403,2 (M+1), (ЭСИ-): 401,3 (M-1).

Схема-192



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (192e).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (192a).

Соединение 192a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109a) (2 г, 7,87 ммоль) в DMF (15 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 0,94 г, 23,61 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,83 мл, 23,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 50%] метил 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (192a) (1,4 г, 54% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (т, J=1,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=3,7, 0,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,59 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 334,0, 332,1 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (192b).

Соединение 192b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (192a) (0,8 г, 2,41 ммоль) в THF (8 мл), используя LiBH₄ (2,41 мл, 7,23 ммоль) и MeOH (0,29 мл, 7,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки (4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (192b) (0,57 г, 78% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (п, J=0,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=3,7, 0,8 Гц, 1H), 5,42 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192c).

Соединение 192c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (192b) (0,57 г, 1,87 ммоль) в толуоле (8 мл), используя трифенилфосфин (0,639 г, 2,436 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,44 г, 2,44 ммоль) и (E)-дiazen-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (0,62 г, 2,44 ммоль) в толуоле (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10% в течение 40 мин, затем 10%-50%] этил 2-(2-((4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192c) (0,68 г, 78% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,10 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=3,7, 0,8 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ЭСИ-): 466,1, 464,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192d).

Соединение 192d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192c) (0,23 г, 0,49 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,14 г, 0,74 ммоль), K₂CO₃ (0,10 г, 0,74 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,05 г, 0,07 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению

после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192d) (0,04 г, 15% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 493,2 (M+1).

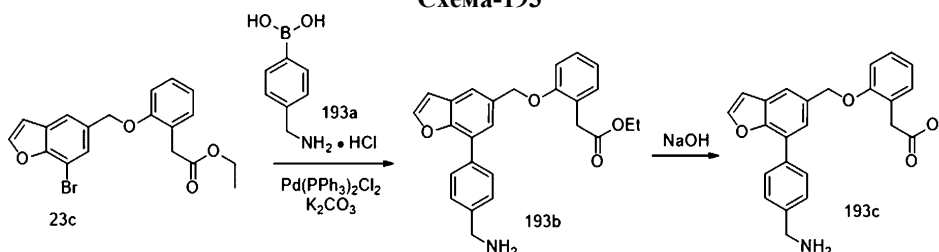
Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (192e).

Соединение 192e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192d) (0,04 г, 0,08 ммоль) в MeOH/THF (3 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (3 мг, 0,08 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (192e) (0,02 г, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,49 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,81 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,40 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 465,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 463,2 (M-1) и метил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192f) (0,02 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 3H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,45 (с, 3H); МС (ЭСИ+) 479,2 (M+1).

Схема-193



Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (193c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (193b).

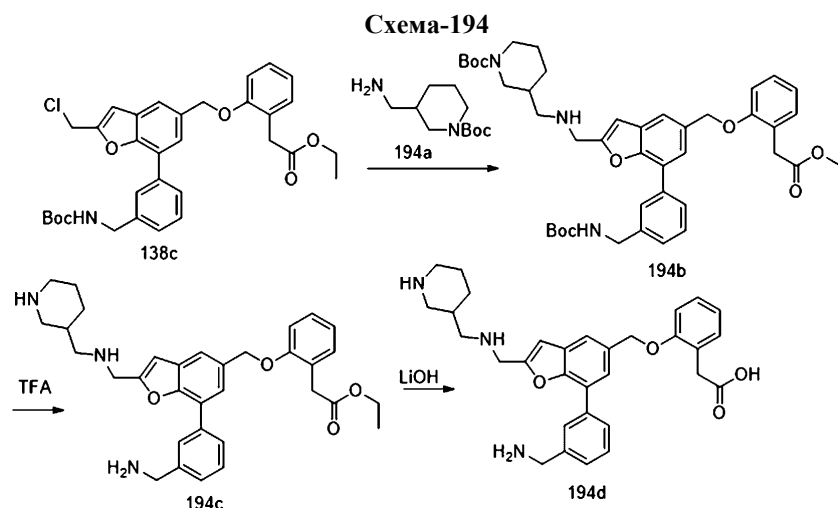
Соединение 193b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23c) (200 мг, 0,514 ммоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (1 мл), используя гидрохлорид (4-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (193a) (106 мг, 0,565 ммоль; CAS № 75705-21-4), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (36,1 мг, 0,051 ммоль) и K₂CO₃ (213 мг, 1,541 ммоль) в атмосфере азота и нагревание при 80°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали 0-15% MeOH в DCM] этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (193b) (73 мг, 34% выход) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 416 (M+1), 438 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (193c).

Соединение 193c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (193b) (70 мг, 0,168 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл), используя NaOH (34 мг, 0,842 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (193c) (50 мг, 77% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (с, 3H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 2H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,59 (с, 2H). МС (ЭСИ+): 388 (M+1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (194d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)бензофуран-2-ил)метил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (194b).

Соединение 194b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (400 мг, 0,71 ммоль) и трет-бутил 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (194а) (608 мг, 2,84 ммоль; CAS № 162167-97-7) в ACN (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] трет-бутил 3-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)бензофуран-2-ил)метил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (194b) (330 мг, 63% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78-7,71 (м, 2H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,32-7,19 (м, 3H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,96-3,83 (м, 5H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 2H), 1,37 (д, $J=8,7$ Гц, 18H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,17-1,04 (м, 1H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 742,4 (M+1).

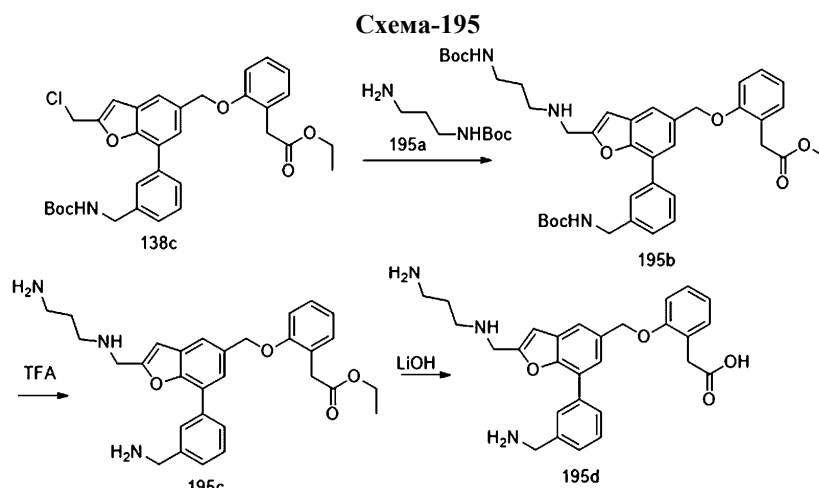
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (194с).

Соединение 194с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 3-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)бензофуран-2-ил)метил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (194b) (320 мг, 0,43 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,332 мл, 4,31 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (194с) (211 мг, 90% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 542,4 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (194d).

Соединение 194d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (194с) (169 мг, 0,31 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (17 мг, 0,41 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиперидин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (194d) (58 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 10,03 (с, 2H, D $_2$ O заменяемо), 9,40-9,26 (м, 1H, D $_2$ O заменяемо), 9,23-9,04 (м, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,66 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,30-8,22 (м, 1H), 7,97 (дт, $J=6,8$, 2,1 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 3H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,17 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,47 (д, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,07-2,87 (м, 2H), 2,79-2,64 (м, 2H), 2,45-2,29 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,83-1,60 (м, 2H), 1,36-1,17 (м, 1H); МС (ЭСИ+): 514,3 (M+1); (ЭСИ-): 512,4 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (195d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195b).

Соединение 195b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (400 мг, 0,71 ммоль) и трет-бутил (3-аминопропил)карбамата (195а) (494 мг, 2,84 ммоль; CAS № 75178-96-0) в ACN (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195b) (368 мг, 74% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78-7,70 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,82-6,75 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,96 (к, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 1,55 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,34 (с, 9H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 702,4 (M+1).

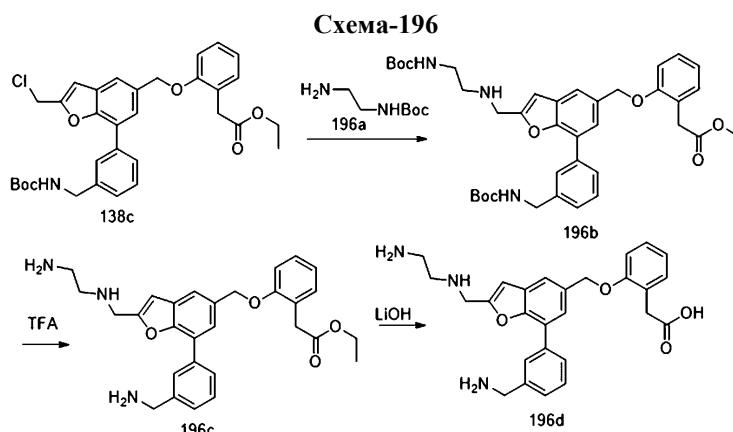
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195с).

Соединение 195с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195b) (365 мг, 0,52 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,40 мл, 5,20 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195с) в виде прозрачного масла, которое использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+) 502,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (195d).

Соединение 195d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (195с) (266 мг, 0,53 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (28,9 мг, 0,69 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((3-аминопропил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (195d) (138 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H, D $_2$ O заменяемо), 9,82 (с, 2H, D $_2$ O заменяемо), 8,52 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,16-8,13 (м, 1H, D $_2$ O заменяемо), 8,12-7,98 (м, 3H), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,47 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 3H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,18 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,98-2,81 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 474,3 (M+1); (ЭСИ-): 472,4 (M-1).



Получение 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (196d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196b).

Соединение 196b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (400 мг, 0,709 ммоль) и трет-бутил (2-аминоэтил)карбамата (196а) (454 мг, 2,84 ммоль; CAS № 57260-73-8) в ACN (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((2-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196b) (323 мг, 66% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79-7,70 (м, 2H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,83-6,72 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,99-3,79 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,04 (к, J=6,2 Гц, 2H), 2,61 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,29 (с, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,34 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 688,4 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196с).

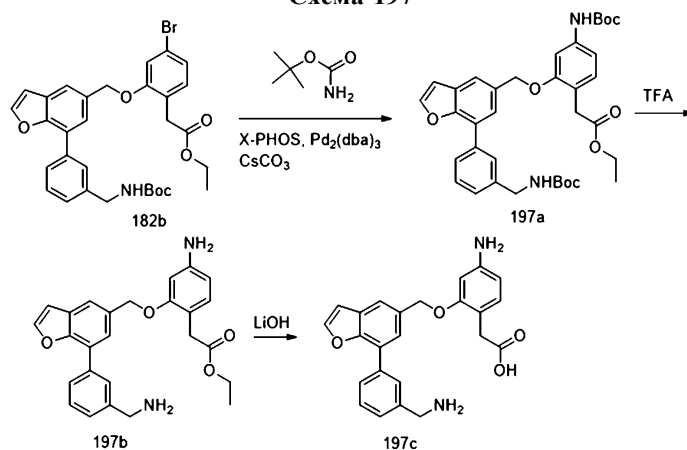
Соединение 196с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((2-(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196b) (318 мг, 0,46 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,36 мл, 4,62 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196с) (224 мг, 99% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 488,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (196d).

Соединение 196d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (196с) (185 мг, 0,38 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (20,70 мг, 0,49 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((2-((2-аминоэтил)амино)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (196d) (90 мг, 52% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,29 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,45 (с, 2H, D₂O заменяемо), 8,61 (д, J=30,3 Гц, 6H, D₂O заменяемо), 8,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03-7,93 (м, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,21 (к, J=5,7 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,33 (с, 4H); МС (ЭСИ+): 460,2 (M+1); (ЭСИ-): 458,4 (M-1).

Схема-197



Получение 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (197с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197а).

К дегазированному раствору этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,250 г, 0,421 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (X-PHOS, 0,020 г, 0,042 ммоль), трет-бутил карбамат (0,074 г, 0,631 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,019 г, 0,021 ммоль), карбонат цезия (0,137 г, 0,421 ммоль), и смесь нагревали при 95°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл), фильтровали через слой целита, слой целита ополаскивали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с образованием этил 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197а) (0,221 г, 83% выход) в виде бледно-коричневого воска; МС (ЭСИ+): 531,3 (М+1, -Boc).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197b).

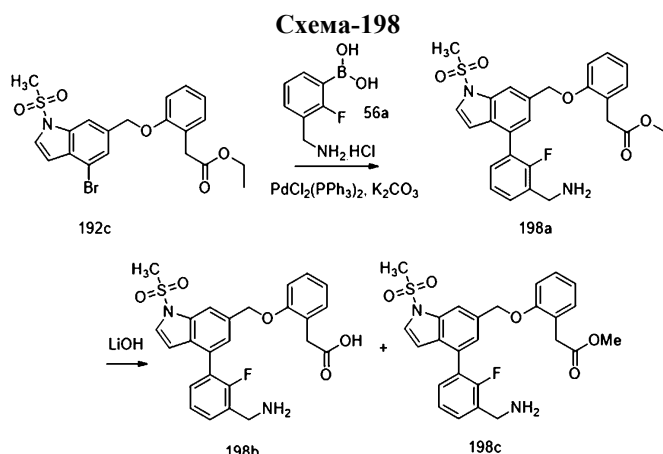
Соединение 197b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197а) (0,201 г, 0,319 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,491 мл, 6,37 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] этил 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197b) (0,102 г, 59% выход) бледно-желтого твердого вещества в виде TFA;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,49 (м, 3H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,16 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -73,82; МС (ЭСИ+): 431,20 (М+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (197с).

Соединение 197с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (197b) (0,090 г, 0,209 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М LiOH (0,523 мл, 1,045 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (197с) (0,036 г, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 10,12 (уш. с, 2H, D₂O заменяемо), 8,53 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,02 (м, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,14 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 403,2 (М+1); МС (ЭСИ-): 401,3 (М-1); чистота после ВЭЖХ: 99,34%.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (198b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (198a).

Соединение 198a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192c) (0,23 г, 0,49 ммоль) в диксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (0,15 г, 0,74 ммоль), K_2CO_3 (0,10 г, 0,74 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,05 г, 0,07 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 85°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (198a) (0,17 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,99 (с, 1H), 7,64 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38-7,09 (м, 5H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,61 (т, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,93-3,78 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 511,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 509,3 (M-1).

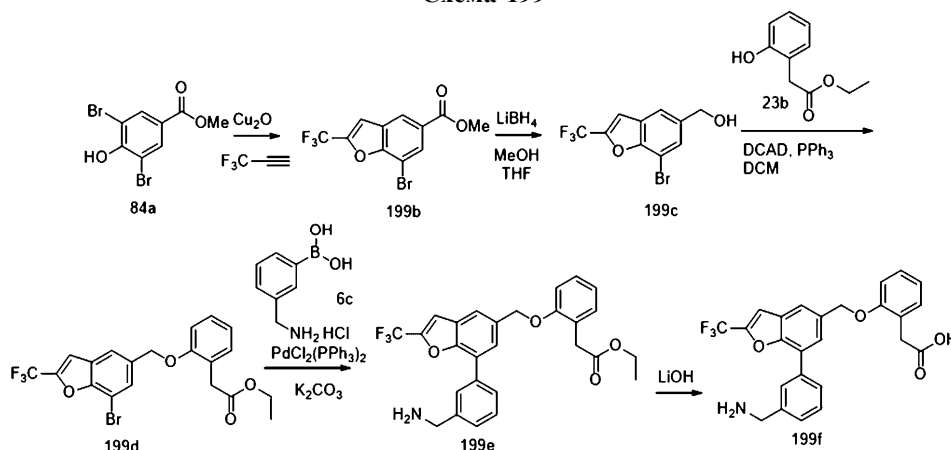
Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (198b).

Соединение 198b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (198a) (0,13 г, 0,25 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,02 г, 0,50 ммоль) в воде (1,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (198b) (0,05 г, 40% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,00 (с, 1H), 7,66 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,51 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -120,18; МС (ЭСИ+) 483,2 (M+1), МС (ЭСИ-) 481,3 (M-1). и метил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (198c) (0,03 г, 22% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,00 (с, 1H), 7,67 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,67 (т, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,44 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -120,43; МС (ЭСИ+): 497,2 (M+1).

Схема-199



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (199f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (199b).

Соединение 199b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (84a) (25 г, 81 ммоль; CAS: 41727-47-3) в пиридине (100 мл), используя 3,3,3-трифторпроп-1-ин (8 г, 85 ммоль; CAS № 661-54-1) и оксид меди(I) (11,5 г, 80 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (220 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] метил 7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (199b) (9,4 г, 36% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (м, 1H), 3,92 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -63,74.

Стадия-2. Получение (7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (199c).

Соединение 199c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (199b) (3 г, 9,29 ммоль) в THF (36 мл), используя LiBH₄ (7 мл, 4 М, 28,0 ммоль) и MeOH (1,12 мл, 27,7 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 10 до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (199c) (1,85 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (к, J=1,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,62 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -63,49.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199d).

Соединение 199d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (199c) (1,80 г, 6,10 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин ((1,67 г, 6,37 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,40 г, 7,77 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 2,53 г, 6,89 ммоль) в DCM (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199d) (2,28 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (к, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -63,53.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199e).

Соединение 199e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199d) (360 мг, 0,787 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (159 мг, 1,053 ммоль), раствор K₂CO₃ (345 мг, 2,496 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (84 мг, 0,120 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199e) (297 мг, 78% выход) в виде бледно-желтого масла. Аналитический образец получали посредством дополнительной очистки обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением соединения 199e, соль HCl, в виде белого твердого вещества.

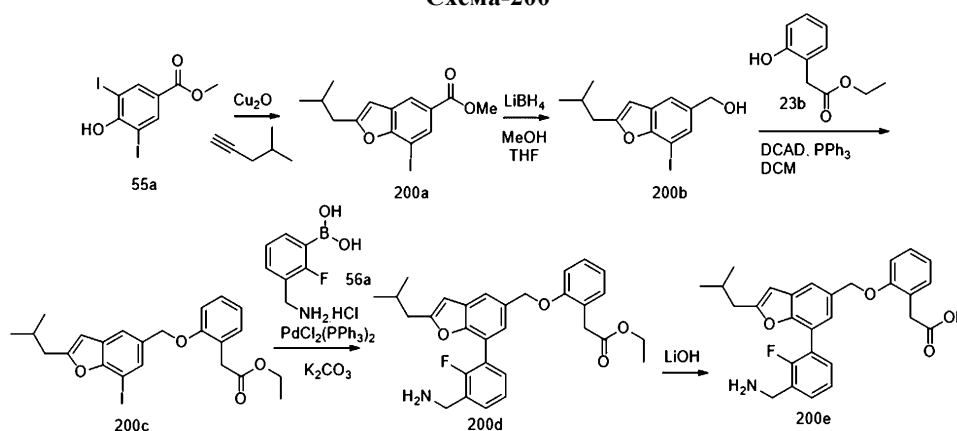
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H), 7,90 (к, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 3H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,05 (дд, $J=8,2, 1,1$ Гц, 1H), 6,86 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,87 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,92 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,34. МС (ЭСИ+): 484,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (199f).

Соединение 199f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199e) (200 мг, 0,414 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (84 мг, 2,0 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (199f) (43 мг, 23% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,66 (с, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,95-7,83 (м, 4H), 7,71-7,56 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,37. МС (ЭСИ+): 456,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 454,3 (M-1).

Схема-200



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (200e).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-карбоксилата (200a).

Соединение 200a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-диiodобензоата (55a) (16,80 г, 41,6 ммоль) в пиридине (50 мл), используя 4-метилпент-1-ин (4,90 мл, 41,6 ммоль) и оксид меди(I) (2,98 г, 20,8 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%] метил 7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-карбоксилата (200a) (6,57 г, 44% выход);

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,91-6,88 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,73-2,70 (м, 2H), 2,13-1,95 (м, 1H), 0,97 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

Стадия-2. Получение (7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метанола (200b).

Соединение 200b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-карбоксилата (200a) (6,28 г, 17,53 ммоль) в THF (60 мл), используя LiBH_4 (17,53 мл, 35,1 ммоль) и MeOH (1,419 мл, 35,1 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0 до 25%] (7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метанола (200b) (5,73 г, 99% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56-7,51 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 6,73-6,72 (м, 1H), 5,25 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,66 (дд, $J=7,0, 0,8$ Гц, 2H), 2,12-1,94 (м, 1H), 0,95 (д, $J=6,7$ Гц, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200c).

Соединение 200c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метанола (200b) (5,60 г, 16,96 ммоль) в DCM (100 мл), используя трифенилфосфин (6,23 г, 23,75 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (4,28 г, 23,75 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 8,72 г, 23,75 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 20%] этил 2-(2-((7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200c) (6,17 г, 74% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,64 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,68 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,13-1,95 (м, 1H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,96 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 515,1

(M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200d).

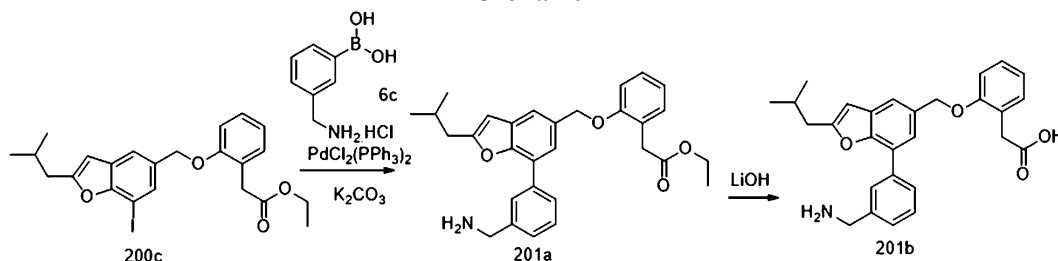
Соединение 200d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200с) (750 мг, 1,523 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (469 мг, 2,285 ммоль), раствор K_2CO_3 (632 мг, 4,57 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (1,231 г, 1,523 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3,5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 20%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200d) (79 мг). МС (ЭСИ+): 490,3 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (200е).

Соединение 200е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200d) (70 мг, 0,143 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24 мг, 0,572 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (200е) (16 мг, 2,5% за две стадии), соль HCl, в виде пушистого белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,22 (с, 3H), 7,72-7,60 (м, 3H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,63 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,16-1,87 (м, 1H), 0,93 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,68; МС (ЭСИ+): 462,2 (M+1); чистота после ВЭЖХ: 99,57%.

Схема-201



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (201b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (201а).

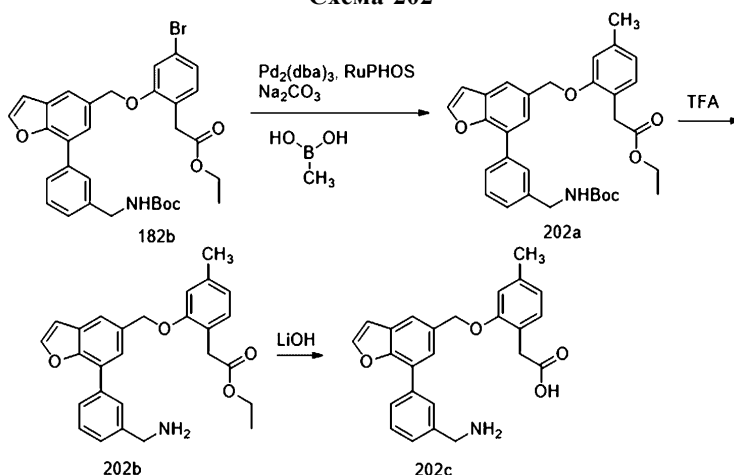
Соединение 201а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200с) (1,0 г, 2,031 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,571 г, 3,05 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,842 г, 6,09 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,214 г, 0,305 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали 10% MeOH в DCM] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (201а) (610 мг) в виде коричневого масла; МС (ЭСИ+): 472,3 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (201b).

Соединение 201b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (201а) (560 мг, 1,187 ммоль) в MeOH/THF (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (199 мг, 4,75 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (201b) (93 мг, 11% за две стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (с, 1H), 8,55 (с, 3H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,92 (дт, J=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,20-1,89 (м, 1H), 0,96 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 444,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 442,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 99,80%.

Схема-202



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (202с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202а)

Смесь этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,306 г, 0,515 ммоль), метилбороновой кислоты (0,046 г, 0,772 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфина (RuPHOS) (0,024 г, 0,051 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,024 г, 0,026 ммоль) в толуоле (20 мл) и раствор Na₂CO₃ (0,214 г, 2,02 ммоль) в воде (2 мл) дегазировали и насыщали азотом. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 10 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Водный слой отделяли, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202а) (0,183 г, 67% выход) в виде бледно-желтого воскоподобного вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79-7,66 (м, 3H), 7,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,2 (M+1, -Boc).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202b).

Соединение 202b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202а) (0,172 г, 0,325 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,5 мл, 6,5 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202b) (0,053 г, 0,123 ммоль, 38,0% выход) в виде белого твердого вещества;

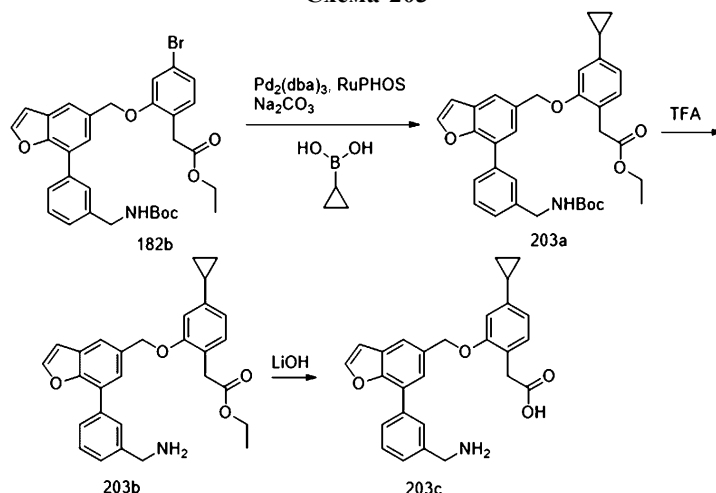
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99-7,87 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,25 (M+1); МС (ЭСИ-): 428,30 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (202с).

Соединение 202с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (202b) (0,05 г, 0,116 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя LiOH (2M, 0,582 мл, 1,164 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (202с) (0,022 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05-7,98 (м, 1H), 7,93 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 400,30 (M-1).

Схема-203



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (203с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203а).

Соединение 203а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,250 г, 0,421 ммоль) в толуоле (20 мл) и раствора Na_2CO_3 (0,178 г, 1,682 ммоль) в воде (2 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (0,054 г, 0,631 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (RuPHOS) (0,020 г, 0,042 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,019 г, 0,021 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203а) (0,208 г, 89% выход) в виде воскоподобного твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,55 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,89 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,22-1,13 (м, 3H), 0,95-0,89 (м, 2H), 0,73-0,64 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 456,30 (M+1, потеря Boc).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203b).

Соединение 203b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203а) (0,200 г, 0,360 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,555 мл, 7,20 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%], этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203b) (0,102 г, 62% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (уш. с, 3H, D_2O заменяемо), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 3H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,63 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,02-0,87 (м, 5H), 0,73-0,62 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 456,27 (M+1), МС (ЭСИ-): 454,20 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,97%.

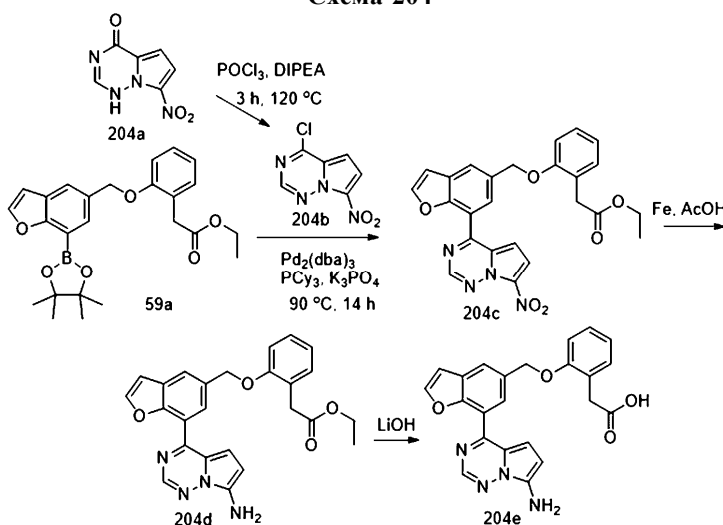
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (203с).

Соединение 203с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (203b) (0,083 г, 0,182 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М LiOH (0,455 мл, 0,911 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (203с) (0,003 г, 3,85% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,73-6,63 (м, 1H), 6,52 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,33 (с, 2H), 1,90-1,75 (м, 1H), 0,94-0,80 (м, 2H), 0,67-0,57 (м, 2H); МС

(ЭСИ+): 428,2 (M+1); MS (ЭСИ-): 426,30 (M-1).

Схема-204



Получение 2-(2-((7-(7-амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (204е).

Стадия-1. Получение 4-хлор-7-нитропирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина (204b).

К перемешиваемому раствору 7-нитропирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4(1H)-она (204а) (1,0 г, 5,55 ммоль, CAS № 1620778-25-7; получен в соответствии с процедурой, описанной Kumar, Pradeep et al.; в междунар. заявке РСТ, 2014115171) в толуоле (20,0 мл) добавляли POCl₃ (3,0 мл), DIPEA (6,0 мл) и нагревали при 120 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50,0 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали (0-20%) EtOAc в *n*-гексане] с получением 4-хлор-7-нитропирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (204b) (0,63 г, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,9 Гц, 1H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(7-нитро)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204с).

Соединение 204с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (1,0 г, 2,29 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 4-хлор-7-нитропирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (204b) (0,54 г, 2,75 ммоль; CAS № 58971-11-2), раствор трикалийфосфата (0,9 г, 4,58 ммоль) в DMW (2,0 мл), трициклогексилфосфин (0,12 г, 0,45 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,31 г, 0,34 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 90 °С в течение 14 ч в герметизированной пробирке. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc в *n*-гексане (0-20%)] этил 2-(2-((7-(7-нитро)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204с) (0,135 г, 13%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 473,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(7-амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204d).

К раствору этил 2-(2-((7-(7-нитро)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204с) (19 мг, 0,04 ммоль) в AcOH (1 мл) при 0 °С добавляли порошок железа (19 мг, 0,34 ммоль). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение двух часов. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии [силикагель (12 г), элюировали DMA/DCM, 0-30%] с получением этил 2-(2-((7-(7-амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204d) (8 мг, 45%) в виде желтой пены.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 3H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,30-7,16 (м, 2H), 7,07 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 6,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 443,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(7-амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-

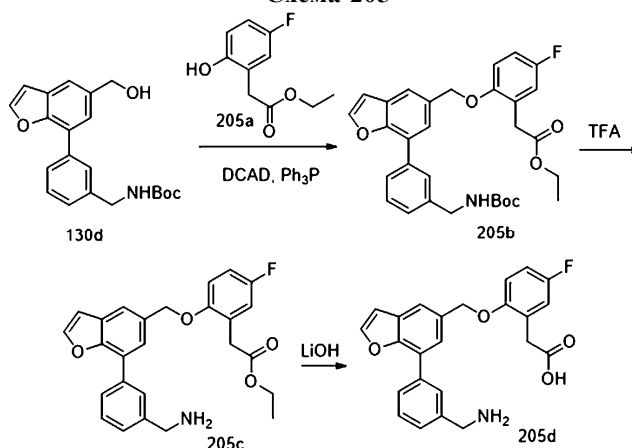
ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (204e).

Соединение 204e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(7-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (204d) (94 мг, 0,212 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (51 мг, 2,13 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(7-аминопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (204e) (17 мг, 9% выход), соль HCl, в виде оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 8,72 (с, 1H), 8,15 (д, J=22,3 Гц, 2H), 7,96 (д, J=42,4 Гц, 2H), 7,36-6,99 (м, 4H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,58 (с, 2H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,34-7,19 (м, 3H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 415,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 413,2 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 97,4%.

Схема-205



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (205d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205b).

Соединение 205b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (250 мг, 0,707 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (195 мг, 0,743 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205a) (147 мг, 0,743 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 273 мг, 0,743 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205b) (220 мг, 58% выход) в виде коричневатого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,53 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205c).

Соединение 205c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205b) (140 мг, 0,262 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (121 мкл, 1,574 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205c) (0,14 г, 98% выход), соли TFA, в виде твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,91 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,47 (м, 3H), 7,20-7,03 (м, 4H), 5,23 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

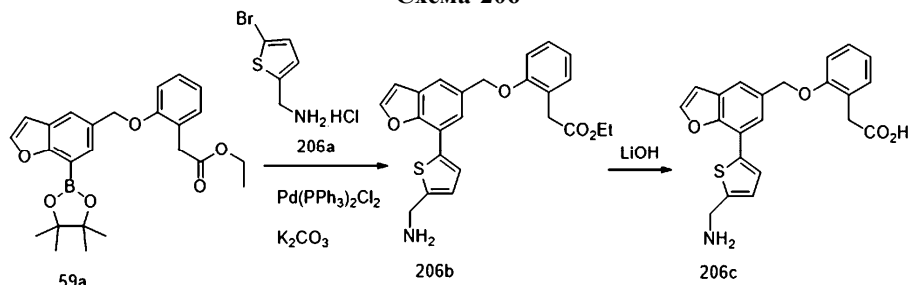
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (205d).

Соединение 205d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (205c) (0,14 г, 0,256 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (2,25 мл), используя моногидрат гидроксида лития (107 мг, 2,56 ммоль) в воде (3,00 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (205d) (60 мг, 0,136 ммоль, 53,1% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 406,2 (M+1); (ЭСИ-): 404,3 (M-1).

Схема-206



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (206с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (206б).

Соединение 206б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (520 мг, 1,192 ммоль) в диоксане (9 мл), используя (5-бромтиофен-2-ил)метанамингидрохлорид (206а) (300 мг, 1,311 ммоль; CAS № 1001414-56-7), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (125 мг, 0,179 ммоль), раствор K₂CO₃ (659 мг, 4,77 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag и нагревание при 90°C в течение 14 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (206б) (250 мг, 50% выход) в виде коричневатого маслянистого остатка;

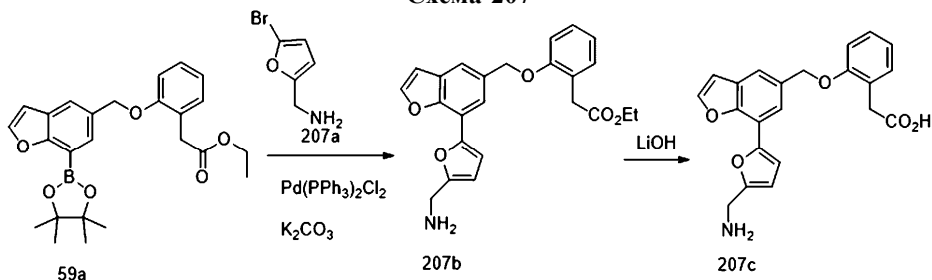
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (206с).

Соединение 206с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (206б) (150 мг, 0,356 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (149 мг, 3,56 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (206с) (118 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 392,2 (M-1).

Схема-207



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (207с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (207б).

Соединение 207б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (458

мг, 1,050 ммоль) в диоксане (9 мл), используя (5-бромфуран-2-ил)метанамина (207а) (194 мг, 1,102 ммоль; CAS № 263169-37-5), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (111 мг, 0,157 ммоль), раствор K_2CO_3 (450 мг, 3,25 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере Ag и нагревание при $90^\circ C$ в течение 14 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали $EtOAc$ в гексане от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (207b) (200 мг, 47,0% выход) в виде желтой пены;

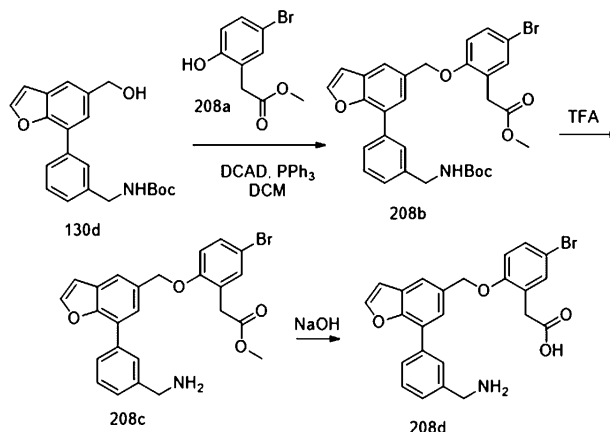
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,45-6,42 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,99 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,02 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (207с).

Соединение 207с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (207b) (200 мг, 0,493 ммоль) в $MeOH/THF$ (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (207 мг, 4,93 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (207с) (6 мг, 3% выход), соль HCl , в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,38 (с, 3H), 8,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,17 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,60 (с, 2H).

Схема-208



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)уксусной кислоты (208d).

Стадия-1. Получение метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b).

Соединение 208b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (1167 мг, 3,30 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (953 мг, 3,63 ммоль), метил 2-(5-циклопропил-2-гидрокси)фенил)ацетат (208а) (850 мг, 3,47 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (1334 мг, 3,63 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 40%] метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (950 мг, 1,637 ммоль, 49,5% выход) в виде коричневатого аморфного твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=13,0, 2,1$ Гц, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)ацетата (208с).

Соединение 208с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (400 мг, 0,689 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (531 мкл, 6,89 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 20%] метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)ацетата (208с) (0,32 г, 78% выход) в виде твердого вещества;

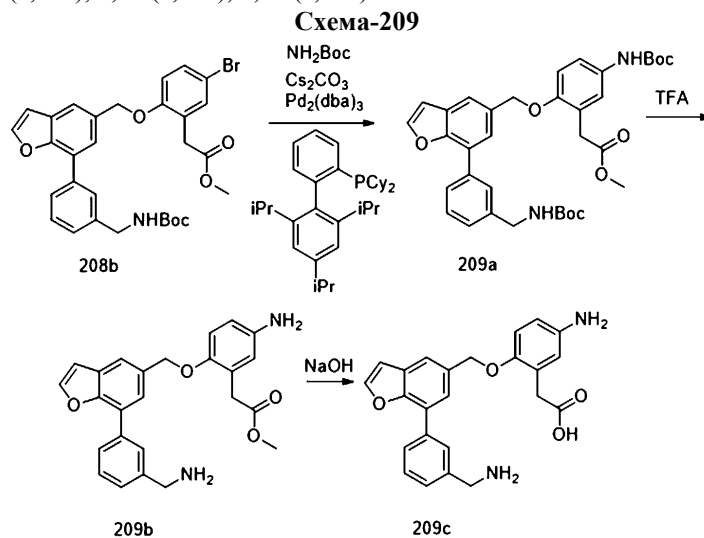
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,22 (с, 3H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,90 (дт, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,11-

7,04 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,48 (д, J=1,3 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)уксусной кислоты (208d).

Соединение 208d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)ацетата (208с) (350 мг, 0,589 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (173 мг, 4,12 ммоль) в воде (4,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-бромфенил)уксусной кислоты (208d) (200 мг, 73% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,39 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,61 (с, 2H).



Получение 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (209с).

Стадия-1. Получение метил 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209а).

К смеси метил 2-(5-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (400 мг, 0,689 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (X-PHOS, 0,032 г, 0,067 ммоль), трет-бутилкарбамат (121 мг, 1,034 ммоль) и карбонат цезия (225 мг, 0,689 ммоль) и дегазировали продуванием азота в течение 15 мин. Добавляли Pd₂(dba)₃ (31,6 мг, 0,034 ммоль) и смесь дегазировали в течение еще 10 мин. Смесь нагревали при перемешивании при 95°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита. Слой целита ополаскивали EtOAc (2×50 мл), и фильтрат сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с получением метил 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209а) (0,300 г, 71% выход) в виде бледно-коричневой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,37-7,21 (м, 3H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,39 (с, 9H).

Стадия-2. Получение метил 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209b).

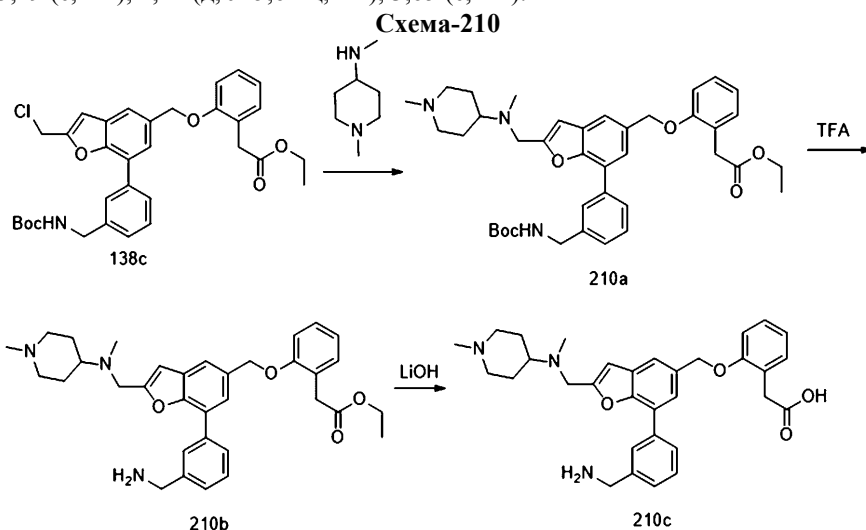
Соединение 209b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209а) (300 мг, 0,486 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,375 мл, 4,86 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 20%] метил 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209b) (0,23 г, 73% выход) в виде твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 3H), 8,28 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,16-6,99 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,48 (с, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (209с).

Соединение 209с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (209b) (220 мг, 0,341 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (2 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (143 мг, 3,41 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(5-амино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (209с) (130 мг, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (с, 1H), 9,85 (с, 3H), 8,39 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,51 (м, 3H), 7,19 (д, J=2,7 Гц, 3H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,14 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (210с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210а).

Соединение 210а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-138, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(хлорметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138с) (450 мг, 0,80 ммоль) и N,1-диметилпиперидин-4-амина (113 мг, 0,88 ммоль) в ACN (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210а) (230 мг, 44% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 656,4 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210b).

Соединение 210b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210а) (223 мг, 0,34 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,26 мл, 3,40 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210b) (122 мг, 65% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 556,4 (M+1).

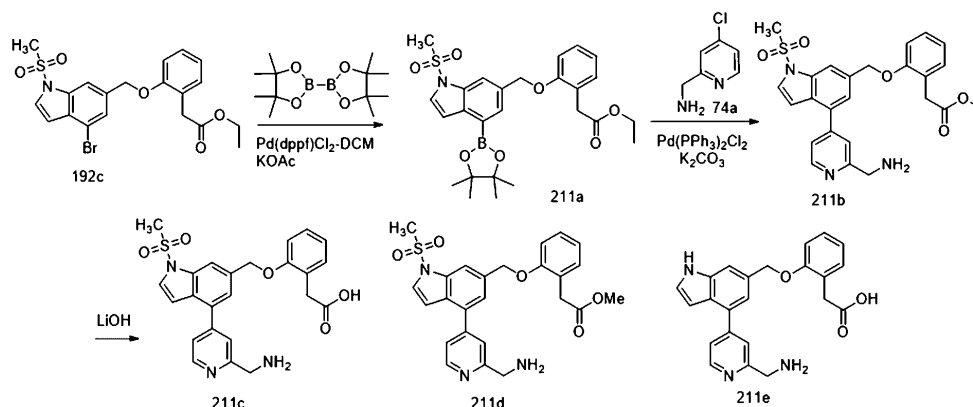
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (210с).

Соединение 210с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (210b) (120 мг, 0,22 ммоль) в THF (6 мл) и метаноле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,86 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (210с) (30 мг, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H, D₂O заменяемо), 11,90 (с, 1H, D₂O заменяемо), 10,92 (с,

1H, D₂O заменяемо), 8,65 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,23 (с, 1H), 8,01-7,93 (м, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,24-4,09 (м, 2H), 3,62-3,48 (м, 6H), 3,08-2,90 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 3H), 2,71 (д, J=4,2 Гц, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,30-2,13 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 528,3 (M+1); (ЭСИ-): 526,3 (M-1).

Схема-211



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211c) и 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211e).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211a).

Соединение 211a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (192c) (0,23 г, 0,49 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (0,19 г, 0,74 ммоль), ацетат калия (0,01 г, 0,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,06 г, 0,07 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211a) (0,23 г, 91% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,08 (дд, J=3,7, 0,8 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,11-0,98 (м, 15H); МС (ЭСИ-): 512,3 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211b).

Соединение 211b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211a) (0,22 г, 0,43 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (0,07 мл, 0,64 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,05 г, 0,06 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,09 г, 0,64 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 85°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211b) (0,07 г, 33% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,06 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,32 (дд, J=5,4, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,02 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=3,8, 0,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,97-3,88 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 494,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211c) и 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211e).

Соединения 211c и 211e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211b) (0,07 г, 0,14 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,01 г, 0,28 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211c) (0,02 г, 35% выход), соль HCl, в виде желтого твердого ве-

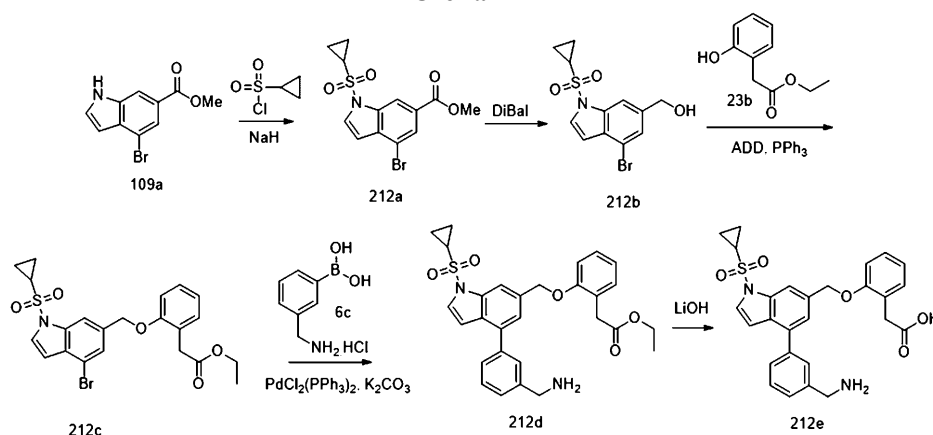
щества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,70 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,53 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 466,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 464,3 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 99,48%; метил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (211d) (0,01 г, 9% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 3H), 8,07 (с, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,46 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 480,2 (M+1), после чего - 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (211e) (0,004 г, 7% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,53 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 388,2 (M+1).

Схема-212



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (212e).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (212a).

Соединение 212a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109a) (2 г, 7,87 ммоль) в DMF (15 мл), используя NaNH (60% в минеральном масле, 0,94 г, 23,61 ммоль) и циклопропансульфонил хлорид (2,41 мл, 23,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 50%] метил 4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (212a) (2,52 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (т, J=1,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=3,7, 0,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,32-3,19 (м, 1H), 1,38-1,04 (м, 4H); МС (ЭСИ+) 358,0, 360,0 (M+1); МС (ЭСИ-) 358,1, 356,1 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (212b).

К раствору метил 4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (212a) (0,5 г, 1,40 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденному до -78°C, медленно добавляли диизобутилалюминия гидрид (1 М раствор в дихлорметане) (3,49 мл, 3,49 ммоль) и давали постепенно нагреваться до температуры от 0 до 5°C. Через 10 мин реакционную смесь гасили добавлением метанола (75 мл). Смесь разбавляли дополнительной порцией дихлорметана (100 мл) и интенсивно перемешивали в течение около 1 ч. Органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением (4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (212b) (0,37 г, 80% выход) в виде кристаллического твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (п, J=0,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=1,2, 0,6 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=3,7, 0,8 Гц, 1H), 5,44 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,63 (дт, J=5,9, 0,8 Гц, 2H), 3,14-3,05 (м, 1H), 1,33-1,04 (м, 4H); МС (ЭСИ-): 364,1, 366,1 (M+Cl).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212c).

Соединение 212c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (212b) (1,2 г, 3,63 ммоль) в толуоле (15 мл), используя трифенилфосфин (1,24 г, 4,72 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,85 г, 4,72 ммоль) и (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (1,19 г, 4,72 ммоль) в толуоле (15 мл). Это

приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10% в течение 40 мин, затем 10%-50%] этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212с) (1,2 г, 67% выход) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7,99 (т, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,09 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=3,7, 0,8$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 1,33-1,24 (м, 2H), 1,13-1,06 (м, 5H); МС (ЭСИ-): 491,1, 493,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212d).

Соединение 212d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212с) (0,6 г, 1,22 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,34 г, 1,83 ммоль), K_2CO_3 (0,34 г, 2,44 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,13 г, 0,18 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212d) (0,28 г, 44% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (с, 3H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,47 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,01 (дд, $J=3,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,20-3,03 (м, 1H), 1,34-1,03 (м, 4H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 519,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 517,3 (M-1).

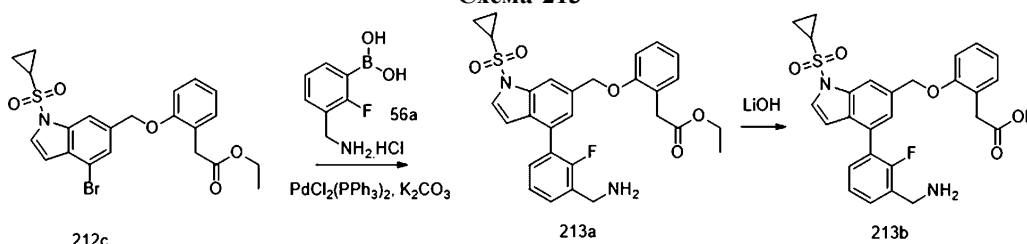
Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (212е).

Соединение 212е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212d) (0,21 г, 0,41 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,14 г, 3,24 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (212е) (0,09 г, 45% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,59 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,24 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=3,8, 0,8$ Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,14 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 1,35-1,00 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 491,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 489,3 (M-1).

Схема-213



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (213b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (213а).

Соединение 213а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212с) (0,6 г, 1,22 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (0,38 г, 1,83 ммоль), K_2CO_3 (0,34 г, 2,44 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,13 г, 0,18 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 85°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (213а) (0,35 г, 54% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (с, 3H), 8,06 (т, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,59 (тд, $J=7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14 (дд, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 6,91

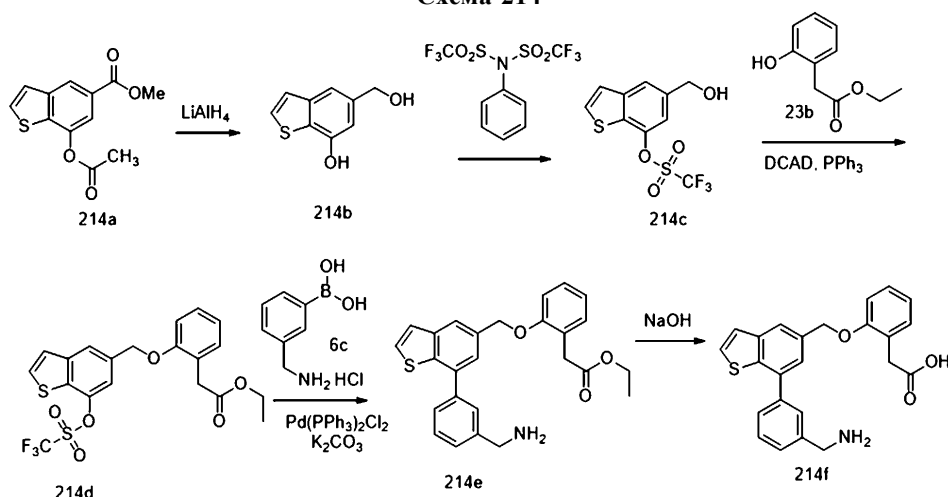
(тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,78-6,73 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,22-3,06 (м, 1H), 1,34-1,03 (м, 4H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,66; МС (ЭСИ+): 537,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 535,3 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (213b).

Соединение 213b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (213a) (0,24 г, 0,45 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,15 г, 3,58 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (213b) (0,11 г, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, 3H), 8,08 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,58 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,74 (т, J=3,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,21-3,07 (м, 1H), 1,36-1,01 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,54; МС (ЭСИ+): 509,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 507,3 (M-1).

Схема-214



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[б]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (214f).

Стадия-1. Получение 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ола (214b).

Соединение 214b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-115, из метил 7-ацетоксибензо[б]тиофен-5-карбоксилата (214a) (0,66 г, 2,64 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Shimizu, Kazuo et al.; из междунар. заявке РСТ, 2010044404, 22 апреля 2010 г.) в THF (10 мл), используя алюмогидрид лития (0,300 г, 7,91 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-3% MeOH в DCM] 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ола (214b) (350 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 7,65 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,18 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,52 (д, J=4,9 Гц, 2H); МС (ЭСИ-): 179 (M-1).

Стадия-2. Получение 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ил трифторметансульфоната (214c).

Соединение 214c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-115, из 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ола (214b) (340 мг, 1,887 ммоль) в THF (3 мл), DMF (5 мл), используя 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (674 мг, 1,887 ммоль) и триэтиламин (0,526 мл, 3,77 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-40% EtOAc в гексане] 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ил трифторметансульфоната (214c) (430 мг, 1,377 ммоль, 73,0% выход) в виде бледно-желтого густого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,90 (м, 2H), 7,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,68 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 311 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[б]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214d).

Соединение 214d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 5-(гидроксиметил)бензо[б]тиофен-7-ил трифторметансульфоната (214c) (420 мг, 1,345 ммоль) в DCM (10

мл), используя трифенилфосфин (388 мг, 1,479 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (267 мг, 1,479 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 543 мг, 1,479 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-15% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((7-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214d) (0,46 г, 72% выход) в виде густого прозрачного бесцветного масла, которое после отстаивания превращалось в белое твердое вещество;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=5,6, 3,2 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=10,4, 3,4 Гц, 2H), 7,40-7,16 (м, 2H), 7,10 (дд, J=8,2, 3,2 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=7,5, 2,9 Гц, 1H), 5,31 (д, J=3,2 Гц, 2H), 4,00 (кд, J=7,1, 3,3 Гц, 2H), 3,66 (д, J=3,3 Гц, 2H), 1,05 (тд, J=7,2, 3,4 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 475 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214е).

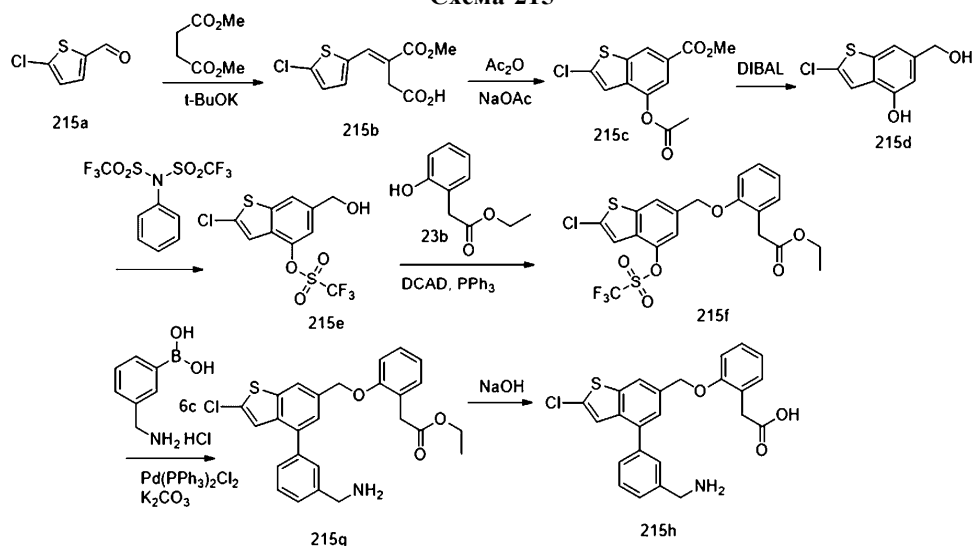
Соединение 214е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214d) (103 мг, 0,217 ммоль) в диоксане (2 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (49 мг, 0,261 ммоль), раствор K₂CO₃ (90 мг, 0,651 ммоль) в воде (1 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15,24 мг, 0,022 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-15% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214е) в виде бледно-желтого масла, которое непосредственно переносили на следующую стадию.

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (214f).

Соединение 214f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214е) (из предыдущей стадии) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор NaOH (87 мг, 2,171 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (214f) (28 мг, 32% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,91-7,78 (м, 3H), 7,67-7,51 (м, 4H), 7,23 (дд, J=8,0, 6,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 404 (M+1); (ЭСИ-): 402 (M-1).

Схема-215



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (215h).

Стадия-1. Получение (Е)-4-(5-хлортиофен-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (215b)

Трет-бутоксид калия (1,148 г, 10,23 ммоль) суспендировали в t-BuOH (10 мл) с последующим добавлением по каплям диметилсукцината (1,994 г, 13,64 ммоль) в t-BuOH (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин, во время чего она становилась мутно-желтой. Затем добавляли 5-хлортиофен-2-карбальдегид (215a) (1,0 г, 6,82 ммоль; CAS № 7283-96-7) в t-BuOH (5 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч, во время чего она становилась темно-черной. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток разбавляли EtOAc (25 мл) и 6 М HCl (50 мл). После 15-мин перемешивания разделяли два слоя, и водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенный органический экстракт промывали H₂O (25 мл × 2), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, элюирова-

ли 0-40% EtOAc в гексане) с получением (E)-4-(5-хлортиофен-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (215b) (0,82 г, 46% выход) в виде густого оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=4,0, 0,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 261/263 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 4-ацетокси-2-хлорбензо[b]тиофен-6-карбоксилата (215c).

К раствору (E)-4-(5-хлортиофен-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (215b) (0,82 г, 3,15 ммоль) в уксусном ангидриде (10 мл) добавляли NaOAc (1,032 г, 12,58 ммоль). Оранжевую смесь перемешивали при 180°C в течение 5 ч, во время чего она становилась темно-черной, добавляли дополнительный уксусный ангидрид (10 мл × 2) для замены испарившегося уксусного ангидрида. Охлажденный черный раствор выпаривали для удаления уксусного ангидрида. Концентрат слегка подщелачивали (рН 8) 15% водн. Na₂CO₃ (50 мл), разбавляли EtOAc (25 мл), и перемешивали в течение 15 мин. Два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в гексане) с получением метил 4-ацетокси-2-хлорбензо[b]тиофен-6-карбоксилата (215c) (0,47 г, 53% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 1H), 7,70 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,40 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 285/287 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ола (215d).

Соединение 215d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из метил 4-ацетокси-2-хлорбензо[b]тиофен-6-карбоксилата (215c) (0,47 г, 1,651 ммоль) в DCM (10 мл), используя 1 M DIBAL-H в DCM (8,01 мл, 8,01 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-3% MeOH в DCM) 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ола (215d) (140 мг, 40% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (с, 1H), 7,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,74 (дд, J=2,4, 1,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,50 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 213/215 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (215e).

Соединение 215e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-116, из 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ола (215d) (140 мг, 0,652 ммоль) в DMF (2 мл) и THF (3 мл), используя 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (233 мг, 0,652 ммоль) и триэтиламин (132 мг, 1,304 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (215e) (163 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 5,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,8, 0,8 Гц, 2H). МС (ЭСИ-): 345 (M-1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f).

Соединение 215f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензо[b]тиофен-4-ил трифторметансульфоната (215e) (163 мг, 0,470 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (136 мг, 0,517 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (93 мг, 0,517 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 190 мг, 0,517 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 0-15% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f) (190 мг, 79% выход) в виде густого прозрачного бесцветного масла, которое после отстаивания превращалось в белое твердое вещество;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (с, 1H), 7,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 509/511 (M+1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215g).

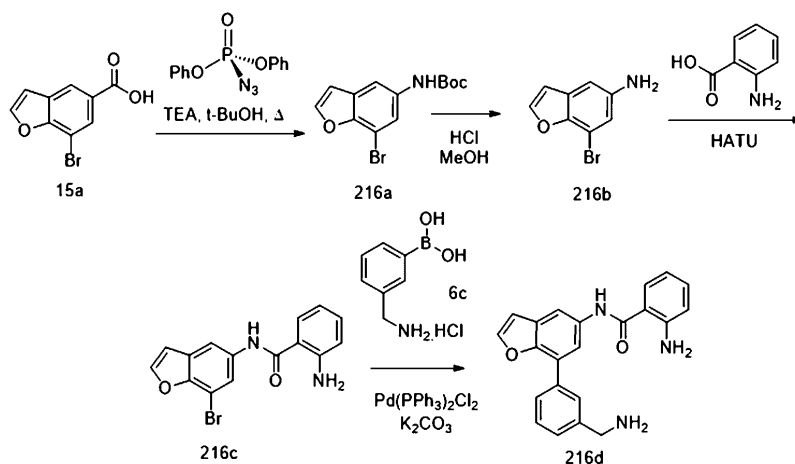
Соединение 215g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f) (100 мг, 0,196 ммоль) в диоксане (2 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (44 мг, 0,236 ммоль), раствор K₂CO₃ (81 мг, 0,589 ммоль) в воде (1 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 мг, 0,020 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% MeOH в DCM) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215g) в виде бледно-желтого масла, которое использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-7. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (215h).

Соединение 215h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215g) (из предыдущей стадии) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор NaOH (39,3 мг, 0,982 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (215h) (32 мг, 37% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,65-7,45 (м, 5H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,97-6,84 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,60 (с, 2H). Чистота после ВЭЖХ: 96,8%; МС (ЭСИ+): 438/440, (ЭСИ-): 436/438 (M-1).

Схема-216



Получение 2-амино-N-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)бензамида (216d).

Стадия-1. Получение трет-бутил (7-бромбензофуран-5-ил)карбамата (216a)

Дифенилфосфорилазид (1,256 г, 4,56 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли к суспензии 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (15a) (1,0 г, 4,15 ммоль), TEA (0,504 г, 4,98 ммоль) и *t*-BuOH (9,84 мл, 104 ммоль) в диоксане (17 мл) при кт. Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, охлаждали до кт и выпаривали до сухости. Концентрат разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc (25 мл × 3). Экстракт промывали H₂O (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-5% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил (7-бромбензофуран-5-ил)карбамата (216a) (1,03 г) в виде прозрачного бесцветного масла, которое после отстаивания превращалось в белое твердое вещество;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 1,55 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 310/312 (M-1).

Стадия-2. Получение 7-бромбензофуран-5-амина гидрохлорид(216b) Раствор трет-бутил (7-бромбензофуран-5-ил)карбамата (216a) (из предыдущей стадии) в 1 М метанольном HCl (24,89 мл, 24,89 ммоль) нагревали при 60°C в течение 2 ч, во время чего образовался белый осадок. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали до сухости. Полученный остаток растирали с ацетоном, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 7-бромбензофуран-5-амина (216b) (0,7 г, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H). МС (ЭСИ+): 212/214 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-амино-N-(7-бромбензофуран-5-ил)бензамида (216c).

Соединение 216c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из гидрохлорида 7-бромбензофуран-5-амина (216b) (0,30 г, 1,207 ммоль), используя 2-аминобензойную кислоту (0,174 г, 1,268 ммоль), DIPEA (0,468 г, 3,62 ммоль) и HATU (0,551 г, 1,449 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) 2-амино-N-(7-бромбензофуран-5-ил)бензамид (216c) (290 мг, 73% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

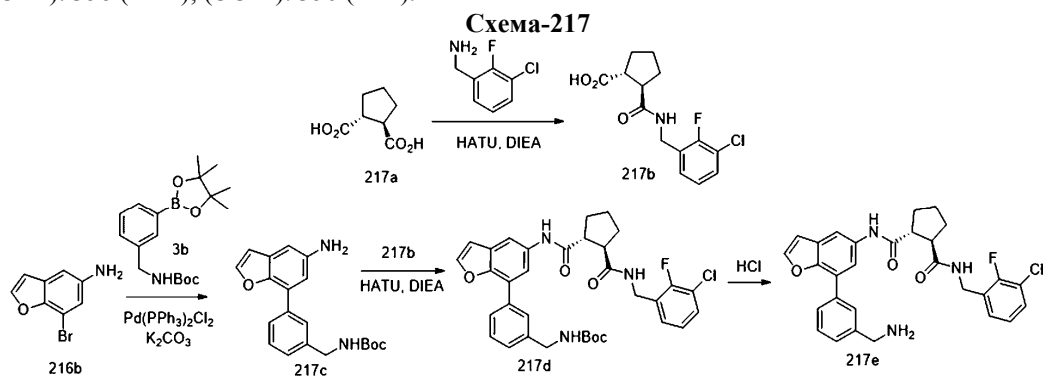
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,67-6,54 (м, 1H), 6,35 (с, 2H). МС (ЭСИ+): 331/333 (M+1); (ЭСИ-): 329/331 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-амино-N-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)бензамида (216d).

Соединение 216d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из 2-

амино-N-(7-бромбензофуран-5-ил)бензамид (216с) (100 мг, 0,302 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (68 мг, 0,362 ммоль), раствор K_2CO_3 (125 мг, 0,906 ммоль) в воде (1 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21,19 мг, 0,030 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% MeOH в DCM) с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H_2O с 0,1% HCl) 2-амино-N-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)бензамид (216d) (82 мг, 76% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,35 (с, 3H), 7,99 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 2H), 7,67 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,68 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,70 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,07 (к, J=5,9 Гц, 2H). МС (ЭСИ+): 358 (M+1); (ЭСИ-): 356 (M-1).



Получение (транс)-N1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дикарбоксиамида (217е).

Стадия-1. Получение (транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (217b).

Соединение 217b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (1R,2R)-циклопентан-1,2-дикарбоновой кислоты (217а) (1,00 г, 6,32 ммоль; CAS №17224-73-6), используя (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (1,009 г, 6,32 ммоль), DIEA (3,31 мл, 18,97 ммоль) и HATU (2,89 г, 7,59 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-50% EtOAc в гексане) смеси моно- и диамидных продуктов в соответствии с данными 1H ЯМР, в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество суспендировали в 1 М NaOH (20 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь промывали EtOAc (25 мл × 2). Водный слой отделяли и подкисляли концентрированной HCl до pH 1. Подкисленный водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл × 2), промывали H_2O (20 мл × 2), солевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали до сухости с получением (транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (217b) (0,55 г, 1,835 ммоль, 29,0% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (дд, J=8,6, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,08 (тд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,10 (к, J=8,7 Гц, 1H), 2,91 (к, J=8,7 Гц, 1H), 2,14-1,96 (м, 3H), 1,96-1,66 (м, 3H). МС (ЭСИ+): 300/302 (M+1); (ЭСИ-): 298/300 (M-1).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(5-аминобензофуран-7-ил)бензилкарбамата (217с).

Соединение 217с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из 7-бромбензофуран-5-ина (216b) (0,3 г, 1,207 ммоль) в диоксане (2 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (3b) (0,483 г, 1,449 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,501 г, 3,62 ммоль) в воде (2 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,085 г, 0,121 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) трет-бутил 3-(5-аминобензофуран-7-ил)бензилкарбамата (217с) (0,37 г, 91% выход) в виде бледно-желтого полутвердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,0, 1,4 Гц, 2H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=10,1, 2,2 Гц, 3H), 4,94 (с, 2H), 4,20 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H). МС (ЭСИ+): 339 (M+1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(5-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбоксамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (217d).

Соединение 217d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из трет-бутил 3-(5-аминобензофуран-7-ил)бензилкарбамата (217с) (119 мг, 0,350 ммоль), используя (транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбовую кислоту (217b) (100 мг, 0,334 ммоль), DIEA (129 мг, 1,0 ммоль) и HATU (152 мг, 0,4 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(5-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбоксамидо)бензофуран-7-

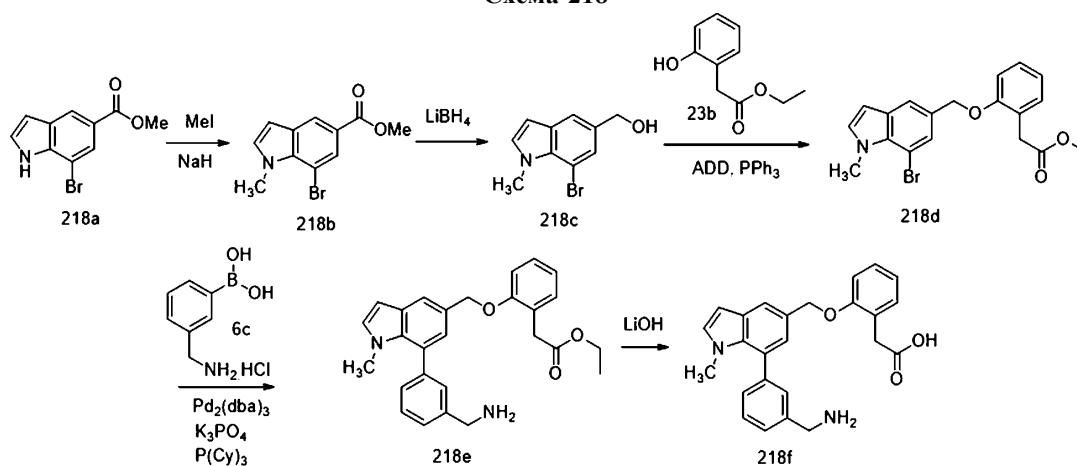
ил)бензилкарбамата (217d), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-4. Получение (транс)-N1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дикарбоксиамида (217e)

Неочищенное промежуточное соединение 217d со стадии-3 суспендировали в 1,5 М метанольном HCl (25,6 мл, 38,4 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 ч до полного растворения твердого вещества. Раствор выпаривали для удаления большей части MeOH и очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) с получением (транс)-1Н-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентан-1,2-дикарбоксиамида (217e) (124 мг, 72% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,14 (с, 1H), 8,54 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 3H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99-7,86 (м, 2H), 7,86-7,74 (м, 2H), 7,68-7,51 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 1H), 7,21 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 6,98 (т, J=7,9 Гц, ш), 4,45-4,23 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,11 (дт, J=16,2, 8,1 Гц, 1H), 2,14-1,93 (м, 2H), 1,72 (м, 5H); чистота после ВЭЖХ: 98,5%; МС (ЭСИ+): 520 (M+1); (ЭСИ-): 518 (M-1).

Схема-218



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (218f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (218b).

Соединение 218b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 7-бром-1H-индол-5-карбоксилата (218a) (400 мг, 1,574 ммоль; CAS № 885523-35-3) в DMF (5 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 157 мг, 3,94 ммоль) и иодометан (0,245 мл, 3,94 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 6:1)] метил 7-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (218b) (401 мг, 95%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метанола (218c).

Соединение 218c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-1-метил-1H-индол-5-карбоксилата (218b) (380 мг, 1,417 ммоль) в THF (12 мл), используя LiBH₄ (3,54 мл, 7,09 ммоль) и MeOH (0,287 мл, 7,09 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 5:1)] (7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метанола (218c) (196 мг, 58%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,46-7,44 (м, 1H), 7,34 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 6,43 (д, J=3,1 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,52-4,49 (м, 2H), 4,08 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218d).

Соединение 218d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метанола (218c) (185 мг, 0,771 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (303 мг, 1,156 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (347 мг, 1,926 ммоль) и (Е)-дiazen-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (424 мг, 1,156 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 5:1)] этил 2-(2-((7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218d) (112 мг) в виде желтой смолы; МС (ЭСИ-): 400,4 и 402,3 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218e).

Соединение 218e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-1-метил-1H-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218d) (108 мг, 0,268 ммоль) в диоксане (3

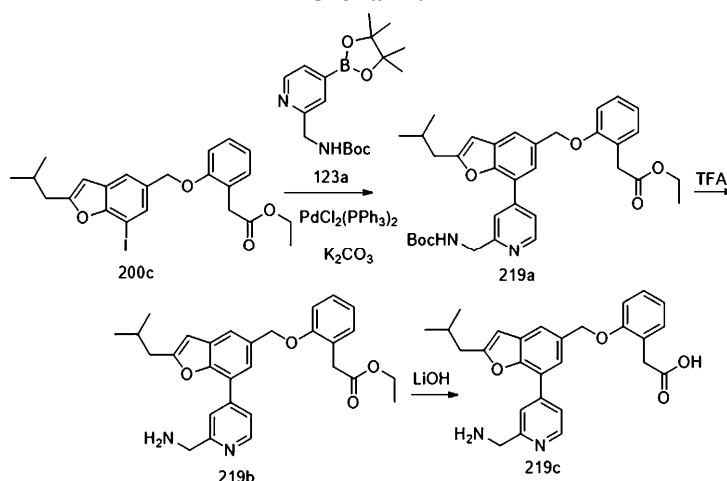
мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (75 мг, 0,403 ммоль), раствор трикалийфосфат (0,152 мл, 0,456 ммоль) в воде (0,1 мл), трициклогексилфосфин (45,2 мг, 0,161 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 мг, 0,081 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218е) (12 мг) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 429,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (218f).

Соединение 218f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (218е) (12 мг, 0,028 ммоль) в MeOH/THF (3 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (8 мг, 0,17 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (218f) (2,0 мг, 18% за три стадии) в виде розового твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , D_2O замена) δ 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56-7,39 (м, 4H), 7,28 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,50 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,27 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 399,30 (M-1) и 435,20 (M+Cl).

Схема-219



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (219с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219а).

Соединение 219а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200с) (750 мг, 1,523 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (123а) (1018 мг, 3,05 ммоль), раствор K_2CO_3 (632 мг, 4,57 ммоль) в воде (5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (160 мг, 0,228 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3,5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219а) (208 мг, 24%) в виде коричневого смолянистого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (дд, $J=5,2$, 0,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,69 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,47 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,32 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,71 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,19-1,99 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,00-0,91 (м, 9H); МС (ЭСИ+): 573,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219b).

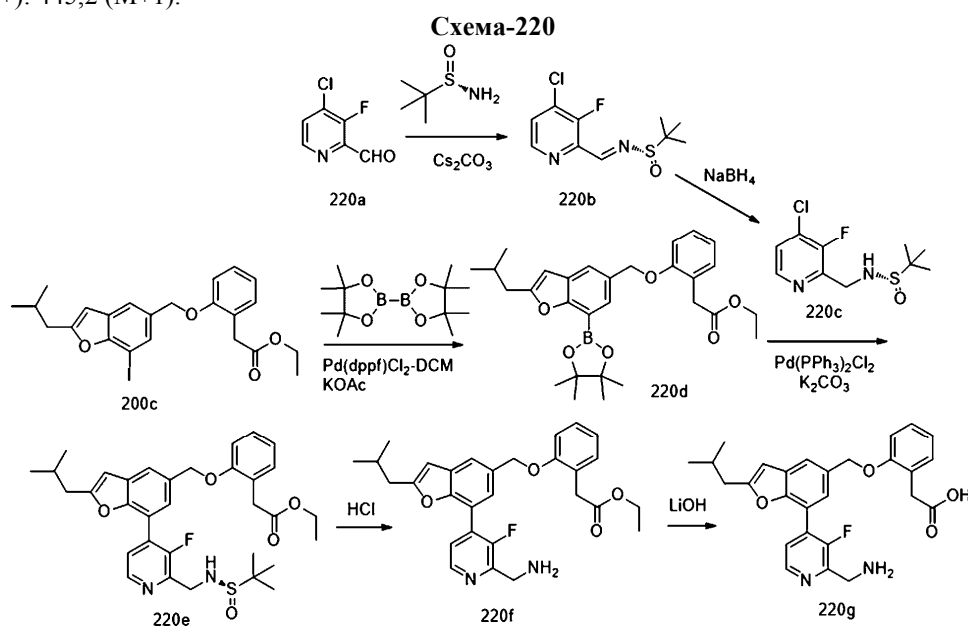
Соединение 219b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219а) (200 мг, 0,349 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,269 мл, 3,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 10%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219b) (145 мг, 88% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (дд, $J=5,3, 0,8$ Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,97 (дд, $J=5,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,11 (дд, $J=8,2, 1,1$ Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,73 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,19-1,93 (м, 1H), 1,05-0,87 (м, 9H); МС (ЭСИ+): 473,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (219с).

Соединение 219с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (219b) (620 мг, 1,312 ммоль) в MeOH/THF (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (220 мг, 5,25 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (219с) (167 мг, 86%), соль HCl, в виде пушистого белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,59 (с, 3H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (дд, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,41-4,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,73 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,20-1,95 (м, 1H), 0,97 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 445,2 (M+1).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (220g).

Стадия-1. Получение (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (220b).

К раствору 4-хлор-3-фторпиколиальдегида (220a) (6,73 г, 42,2 ммоль; CAS № 1260878-78-1) и Cs₂CO₃ (27,5 г, 84 ммоль) в DCM (350 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,88 г, 48,5 ммоль) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали соевым раствором (3×200 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (220b) (11,08 г, 100% выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=5,6, 5,0$ Гц, 1H), 1,21 (с, 9H).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (220с).

К раствору (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (220b) (11,08 г, 42,2 ммоль) в метаноле (211 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (1,595 г, 42,2 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили ацетоном (20 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в EtOAc и насыщали водн. NH₄Cl. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (120 г), элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах] с получением (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (220с) (9,34 г, 84% выход) в виде густого прозрачного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 5,86 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=5,9, 2,2$ Гц, 2H), 1,09 (с, 9H); оптическое вращение $[\alpha]_D = +53,88$ (с=0,49, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-изобутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220d).

Соединение 220d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-иодо-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (200с) (750 мг, 1,523 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (580 мг, 2,285 ммоль), ацетат калия (449 мг, 4,57 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (373 мг, 0,457 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((2-изобутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220d) (370 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

Стадия-4. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220e).

Соединение 220e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((7-изобутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220d) (350 мг, 0,711 ммоль) в диоксане (8 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (282 мг, 1,066 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (150 мг, 0,213 ммоль) и раствор K_2CO_3 (295 мг, 2,132 ммоль) в воде (0,8 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанолом в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220e) (196 мг) в виде светло-коричневой смолы.

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220f)

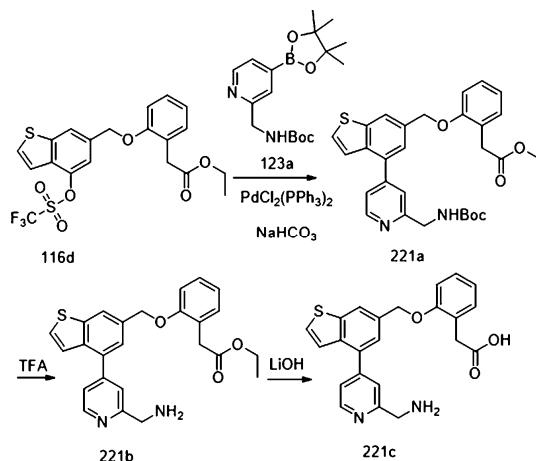
Раствор (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220e) (186 мг, 0,313 ммоль) в этаноле (5 мл) охлаждали до 0°C , добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,235 мл, 0,938 ммоль) и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с образованием этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220f), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 491,3 (M+1) и 513,2 (M+Na).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (220g).

Соединение 220g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (220f) (154 мг, 0,313 ммоль) в THF (8 мл) и MeOH (8 мл), используя моногидрат гидроксида лития (134 мг, 3,13 ммоль) в воде (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-изобутилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (220g) (34 мг, 5,4% за 4 стадии) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,22 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57-8,46 (м, 3H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,46-4,30 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,66 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,18-1,82 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -128,52; МС (ЭСИ+): 463,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 461,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 95,28%.

Схема-221



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (221с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221a).

Соединение 221a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (116d) (240 мг, 0,506 ммоль) в диоксане (6 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (123a) (254 мг, 0,759 ммоль), раствор NaHCO_3 (127 мг, 1,517 ммоль) в воде (0,6 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (107 мг, 0,152 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221a) (195 мг, 72%) в виде бесцветной смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (д, $J=5,0$, 0,9 Гц, 1H), 8,17-8,15 (м, 1H), 7,89 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 5H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,32 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 533,2 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221b).

Соединение 221b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221a) (185 мг, 0,347 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,268 мл, 3,47 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221b) (131 мг, 87%) в виде бесцветной смолы;

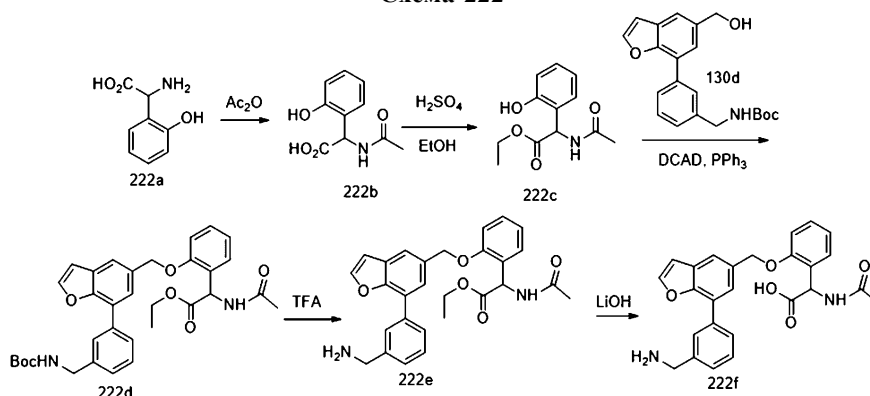
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,89 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,55-7,41 (м, 3H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,2$, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,01-3,86 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 433,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (221c).

Соединение 221c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (221b) (120 мг, 0,277 ммоль) в MeOH/THF (7 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (71 мг, 1,67 ммоль) в воде (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (221c) (43 мг, 38%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78-8,75 (м, 1H), 8,52 (с, 3H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,93 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,68 (д, $J=5,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,91 (т, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,35-4,26 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 405,15 (M+1); МС (ЭСИ-): 403,30 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 89,53%.

Схема-222



Получение 2-ацетида-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (222f).

Стадия-1. Получение 2-ацетида-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222b) К раствору 2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222a) (1 г, 5,98 ммоль; CAS № 25178-38-5) в воде (20 мл) добавляли гидроксид натрия (0,502 г, 12,56 ммоль), уксусный ангидрид (1,411 мл, 14,96 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при кт. Раствор подкисляли 3N HCl и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-ацетида-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222b)

(1,1 г, 88% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+) 210,10 (M+1), (ЭСИ-) 208,20 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-ацетиамидо-2-(2-гидроксифенил)ацетата (222c).

К раствору 2-ацетиамидо-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222b) (1,06 г, 5,07 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли серную кислоту (0,270 мл, 5,07 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали бикарбонатом натрия и концентрировали под вакуумом для удаления избытка этанола. Остаток разбавляли водой (30 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил 2-ацетиамидо-2-(2-гидроксифенил)ацетата (222c) (700 мг, 58% выход) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 2H), 6,93-6,69 (м, 2H), 5,63 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,18-3,91 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222d).

Соединение 222d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,453 г, 1,283 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (0,370 г, 1,411 ммоль), этил 2-ацетиамидо-2-(2-гидроксифенил)ацетат (222c) (0,35 г, 1,475 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 0,518 г, 1,411 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222d) (480 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 3H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 3H), 7,22-7,10 (м, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,01-6,92 (м, 1H), 5,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,07-3,97 (м, 2H), 1,86 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 473,25 (M+1-Voc), (ЭСИ-) 571,40 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222e).

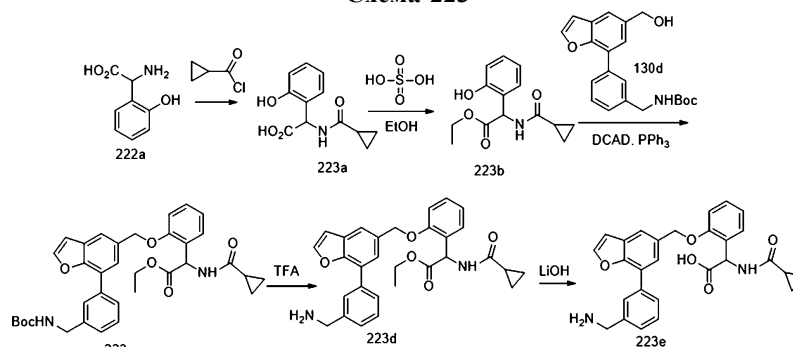
Соединение 222e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222d) (100 мг, 0,175 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,135 мл, 1,746 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222e) (83 мг, 100% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 473,25 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (222f).

Соединение 222f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (222e) (83 мг, 0,176 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,878 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-ацетиамидо-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (222f) (43 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,71 (с, 1H), 8,56 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,32 (тд, J=7,4, 6,8, 1,8 Гц, 2H), 7,21-7,13 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,16 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,86 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 445,2 (M+1), (ЭСИ-): 443,3 (M-1).

Схема-223



Получение

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-

(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (223e).

Стадия-1. Получение 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (223a).

К раствору 2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222a) (1 г, 5,98 ммоль; CAS № 25178-38-5) в воде (20 мл/THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли бикарбонат натрия (2,010 г, 23,93 ммоль), раствор хлорид циклопропанкарбонила (1,629 мл, 17,95 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и давали нагреться до кт. Раствор подкисляли 3N HCl и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (223a) (2,03 г) в виде густого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,05 (м, 2H), 6,93-6,60 (м, 2H), 5,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,84-1,69 (м, 1H), 0,71-0,58 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 236,1 (M+1), (ЭСИ-): 270,3 (M+Cl).

Стадия-2. Получение этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетата (223b).

Соединение 223b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-222, из 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (223a) (2,03 г, 8,63 ммоль) в этаноле (30 мл), используя серную кислоту (0,920 мл, 17,26 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетата (223b) (585 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,22-7,04 (м, 2H), 6,92-6,68 (м, 2H), 5,66 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 1H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,74-0,51 (м, 4H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223c).

Соединение 223c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (642 мг, 1,816 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (548 мг, 2,089 ммоль), этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетат (223b) (550 мг, 2,089 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 800 мг, 2,180 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223c) (1,15 г, 106% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,69 (м, 3H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,98 (дд, J=7,1, 5,3 Гц, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,63 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 499,20 (M+1-Вос), 599,25 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223d).

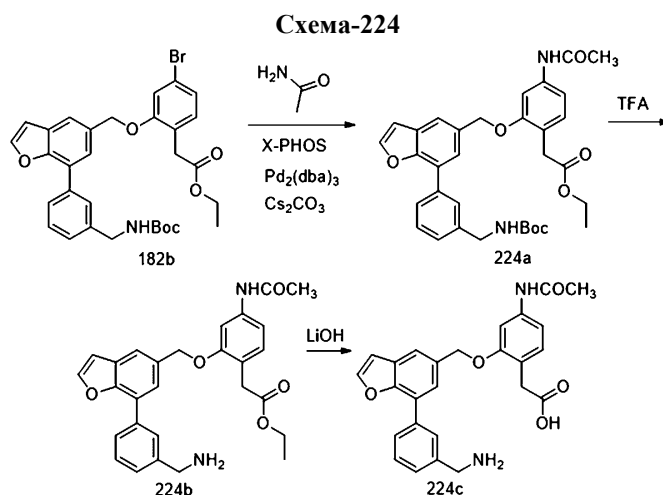
Соединение 223d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223c) (1 г, 1,670 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (1,287 мл, 16,70 ммоль). Это приводило к получению после обработки соединения 223d (840 мг, 101% выход) в виде соли TFA. 100 мгс данного материала очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223d), хлорводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,88 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,99 (кд, J=7,1, 4,0 Гц, 2H), 1,76 (п, J=6,5 Гц, 1H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,64 (дт, J=18,0, 6,9 Гц, 4H); МС (ЭСИ+): 499,3 (M+1), 521,2 (M+Na).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (223e).

Соединение 223e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (223d) (833 мг, 1,67 ммоль) в THF (10 мл) и метаноле (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (160 мг, 6,68 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (223e) (250 мг, 32% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,73 (с, 1H), 8,73 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,56 (с, 3H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03 (к, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,31 (ддд, $J=13,0, 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 7,16 (дд, $J=8,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,98 (тд, $J=7,5, 1,1$ Гц, 1H), 5,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 0,76-0,48 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 471,2 (M+1), (ЭСИ-): 469,3 (M-1).



Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (224с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224а)

Смесь этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,300 г, 0,505 ммоль), ацетида (0,089 г, 1,514 ммоль), (примечание: перед использованием ацетамид сушили над P_2O_5), Cs_2CO_3 (0,164 г, 0,505 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (X-PHOS) (0,048 г, 0,101 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,046 г, 0,050 ммоль) продували принудительным потоком азота в течение 10 мин, с последующим добавлением безводного толуола (10 мл) под принудительным потоком азота. Колбу нагревали при 95°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Водн. слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 40%] с получением этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224а) (0,233 г, 81% выход) в виде оранжевого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 473,3 (M+1), -Boc.

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224b).

Соединение 224b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224а) (0,205 г, 0,358 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,552 мл, 7,16 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224b) (0,133 г, 79% выход) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 473,25 (M+1); МС (ЭСИ-): 471,3 (M-1).

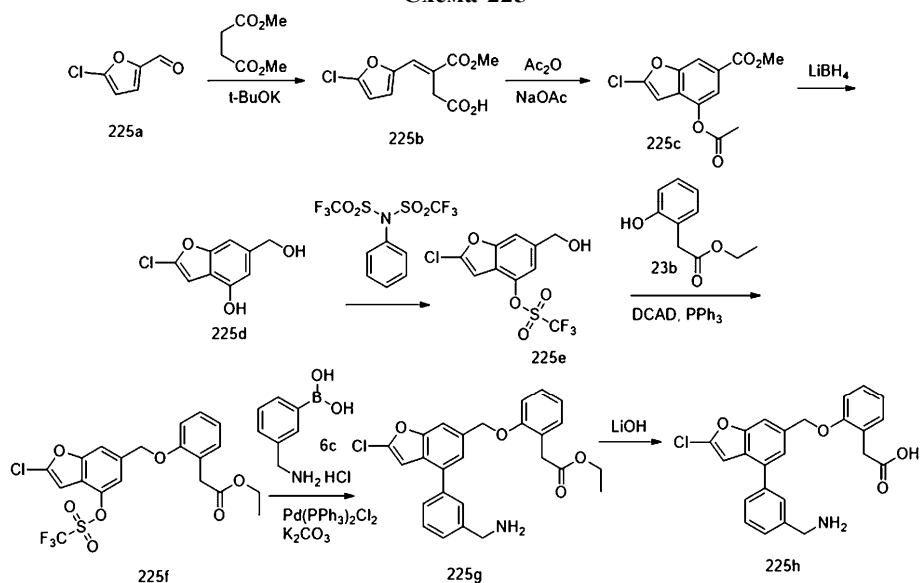
Стадия-3. Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (224с).

Соединение 224с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (224b) (0,130 г, 0,275 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М LiOH (0,688 мл, 1,376 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (224с) (0,032 г, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (уш. с, 1H, D_2O заменяемо), 10,10 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,54

(уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,13 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,04 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 445,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 443,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 86,98%; расчет анализа для C₂₆H₂₄N₂O₅·HCl·1,25H₂O: С, 62,03; Н, 5,51; N, 5,56; наблюдаемое: С, 61,88; Н, 5,45; N, 5,51.

Схема-225



Получение 2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (225h).

Стадия-1. Получение 4-(5-хлорфуран-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (225b).

Соединение 225b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-215, из 5-хлорфуран-2-карбальдегида (225a) (2,47 г, 18,92 ммоль; CAS № 21508-19-0) в t-BuOH (5 мл), используя трет-бутоксид калия (3,5 г, 30,6 ммоль) в t-BuOH (20 мл) и диметилсукцинат (7,1 г, 48,6 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 120 г, элюировали 0-60% этилацетатом в гексане) 4-(5-хлорфуран-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновую кислоту (225b) (3,43 г, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,06 (дд, J=3,6, 0,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (с, 2H).

Стадия-2. Получение метил 4-ацетокси-2-хлорбензофуран-6-карбоксилата (225c).

Соединение 225c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-215, из 4-(5-хлорфуран-2-ил)-3-(метоксикарбонил)бут-3-еновой кислоты (225b) (3,43 г, 14,02 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл), используя NaOAc (5,1 г, 62,2 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали 0-40% этилацетатом в гексане) метил 4-ацетокси-2-хлорбензофуран-6-карбоксилата (225c) (1,68 г, 45% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

Стадия-3. Получение 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ола (225d).

Соединение 225d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 4-ацетокси-2-хлорбензофуран-6-карбоксилата (225c) (698 мг, 2,60 ммоль) в THF (20 мл), используя LiBH₄ (3,3 мл, 13,20 ммоль) и MeOH (0,53 мл, 13,10 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали EtOAc в гексане от 20 до 75%] 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ола (225d) (274 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (с, 1H), 6,95 (п, J=0,9 Гц, 1H), 6,91 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,65 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,5 Гц, 2H).

Стадия-4. Получение 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (225e).

Соединение 225e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-116, из 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ола (225d) (644 мг, 3,24 ммоль) в DMF (15 мл), используя 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1,19 г, 3,26 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7,17 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 24 г, элюировали 0-50% EtOAc в гексане) 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (225e) (1,01 г, 94% выход) в виде белого

твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,71 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -72,68.

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((2-хлор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225f).

Соединение 225f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 2-хлор-6-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил трифторметансульфоната (225e) (970 мг, 2,93 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (778 мг, 2,97 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (699 мг, 3,88 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (1,19 г, 3,24 ммоль) в DCM (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, 0-40% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((2-хлор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225f) (839 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,86 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 3H), 7,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225g).

Соединение 225g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-хлор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225f) (280 мг, 0,568 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (102 мг, 0,676 ммоль), раствор K_2CO_3 (280 мг, 2,026 ммоль) в воде (0,5 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (62 мг, 0,088 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0 до 70%) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225g) (137 мг, 54% выход) в виде прозрачного масла.

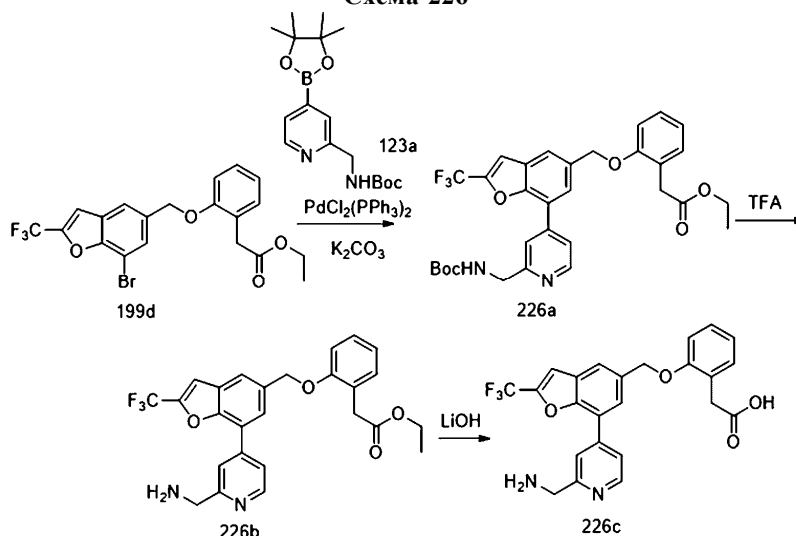
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,61-7,44 (м, 4H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,32-7,21 (м, 2H), 6,98 (дд, J=8,8, 5,7, 1,5 Гц, 2H), 6,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 450,2 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (225h).

Соединение 225h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (225g) (137 мг, 0,304 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (62 мг, 1,478 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H_2O с 0,1% HCl) 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-хлорбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (225h) (51 мг, 40% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , D_2O замена) δ 7,74 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (с, 3H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 422,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 420,2 (M-1).

Схема-226



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (226с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-

(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226а).

Соединение 226а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199d) (229 мг, 0,501 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (123а) (259 мг, 0,775 ммоль), раствор K_2CO_3 (214 мг, 1,548 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (62 мг, 0,088 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали этилацетатом в гексанах от 20 до 100%] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226а) (166 мг, 57% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (д, $J=5,3, 0,9$ Гц, 1H), 7,90-7,65 (м, 4H), 7,38-7,18 (м, 4H), 7,07-6,86 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,60 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,13-4,04 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -64,74; МС (ЭСИ+): 585,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226b).

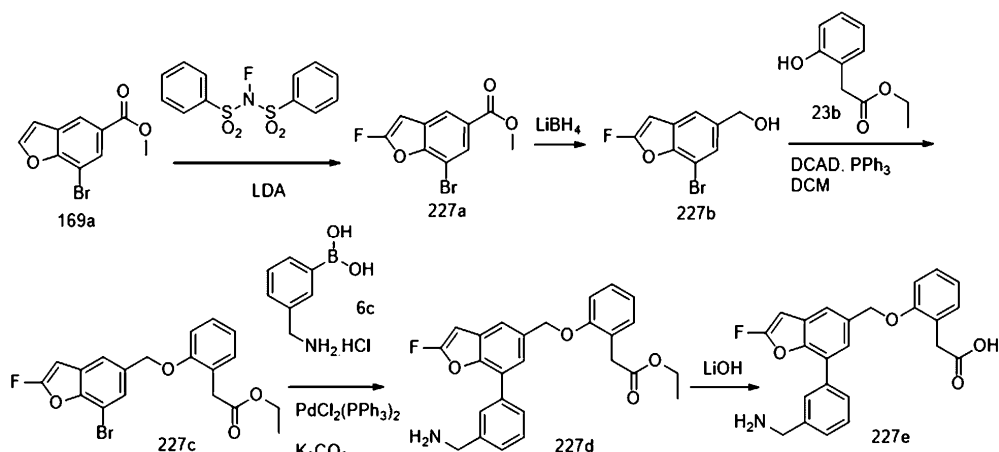
Соединение 226b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226а) (166 мг, 0,284 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,3 мл, 3,89 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали DMA80/DCM, от 0% до 80%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226b) (112 мг, 81% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 485,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 483,2 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (226с).

Соединение 226с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (226b) (112 мг, 0,231 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (63 мг, 1,50 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (226с) (58 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,67 (с, 3H), 8,11 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,05 (с, 2H), 8,00 (д, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00-6,87 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,34. МС (ЭСИ+): 457,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 455,2 (M-1). ВЭЖХ: частота 99,24%.

Схема-227



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (227е).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (227а).

К перемешиваемому раствору метил 7-бромбензофуран-5-карбоксилата (169а) (5 г, 19,60 ммоль) в сухом THF (90 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям LDA (19,6 мл, 1,5 М, 29,4 ммоль). Смесь выдерживали -78°C в течение 1,5 ч с последующим добавлением раствора N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (12,5 г, 39,6 ммоль) в THF (60 мл). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали соевым раство-

ром, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом/гексанами, 0-40%] с получением метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (227a) (453 мг, 9% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -109,09.

Стадия-2. Получение (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b).

Соединение 227b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (227a) (495 мг, 1,813 ммоль) в THF (15 мл), используя LiBH_4 (1,45 мл, 5,80 ммоль) и MeOH (0,225 мл, 5,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с последующей очисткой, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (90 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,46-7,25 (м, 2H), 5,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 2,84 (с, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -109,55.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227c).

Соединение 227c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (90 мг, 0,367 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (107 мг, 0,408 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (91 мг, 0,505 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD, 162 мг, 0,441 ммоль) в DCM (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227c) (116 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,51 (п, $J=0,9$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,05-6,89 (м, 2H), 5,97 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,17 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -109,43.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227d).

Соединение 227d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227c) (116 мг, 0,285 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (60 мг, 0,397 ммоль), раствор K_2CO_3 (121 мг, 0,876 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (32 мг, 0,046 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227d) (48 мг, 39% выход) в виде бледно-желтого масла.

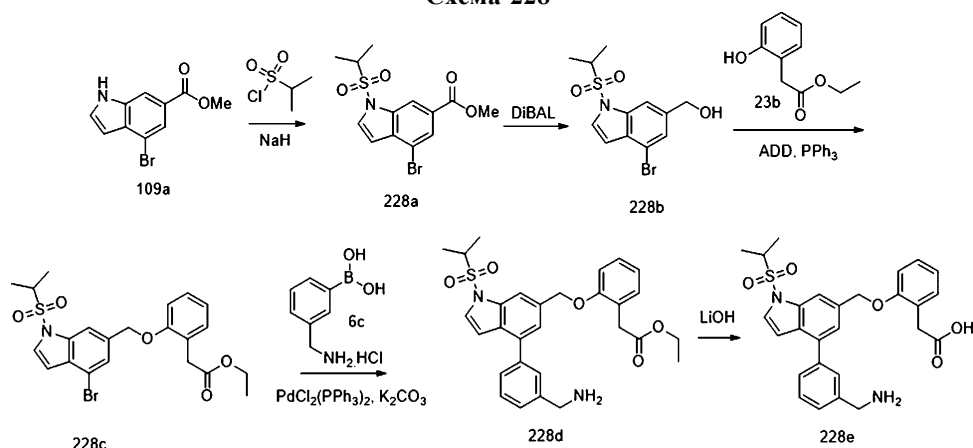
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,53 (м, 2H), 7,39 (дт, $J=8,0, 1,6$ Гц, 3H), 7,27 (дд, $J=7,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,86 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 5,82 (дд, $J=6,6, 1,8$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=3,0$ Гц, 2H), 4,06-3,79 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 1,02 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, хлороформ-d) δ -110,82. МС (ЭСИ+): 434,2 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (227e).

Соединение 227e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227d) (48 мг, 0,111 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (32 мг, 0,763 ммоль) в воде (1,6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (227e) (25 мг, 56% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (с, 3H), 7,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=14,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=8,2, 6,5$ Гц, 2H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,84 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -111,56. МС (ЭСИ+): 406,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 404,2 (M-1). ВЭЖХ: чистота 97,63%.

Схема-228



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (228e).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (228a).

Соединение 228a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109a) (2 г, 7,87 ммоль) в DMF (25 мл), используя NaH (60% в минеральном масле, 0,94 г, 23,61 ммоль) и пропан-2-сульфонилхлорид (2,66 мл, 23,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 50%] метил 4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (228a) (2,79 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=3,7, 0,9 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 360,0, 362,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 358,1, 360,2 (M-1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (228b).

Соединение 228b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из метил 4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-карбоксилата (228a) (1 г, 2,79 ммоль) в дихлорметане (10 мл), используя гидрид диизобутилалюминия (1 М раствор в дихлорметане) (6,98 мл, 6,98 ммоль). Это приводило к получению после обработки (4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (228b) (0,88 г, 95% выход) в виде кристаллического твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (п, J=0,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=1,2, 0,6 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=3,7, 0,8 Гц, 1H), 5,43 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,62 (дт, J=5,9, 0,7 Гц, 2H), 3,91-3,70 (м, 1H), 1,29-1,09 (м, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228c).

Соединение 228c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метанола (228b) (0,88 г, 2,65 ммоль) в толуоле (15 мл), используя трифенилфосфин (0,90 г, 3,44 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,621 г, 3,44 ммоль) и (E)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (0,87 г, 3,44 ммоль) в толуоле (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 10% в течение 40 мин, затем 10%-50%] этил 2-(2-((4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228c) (1,15 г, 88% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ-): 493,2, 495,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228d).

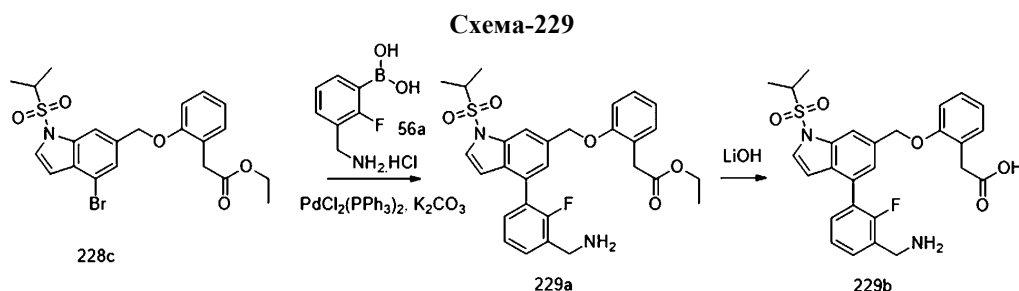
Соединение 228d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228c) (0,24 г, 0,49 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,14 г, 0,73 ммоль), K₂CO₃ (0,13 г, 0,97 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (0,051 г, 0,073 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228d) (0,12 г, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (с, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (дд, J=3,8, 0,9 Гц, 1H), 7,70-7,50 (м, 3H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 521,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 519,3 (M-1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (228e).

Соединение 228e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228d) (0,09 г, 0,16 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,06 г, 1,31 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (228e) (0,05 г, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 8,38 (с, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,83 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 493,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 491,3 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (229b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (229a).

Соединение 229a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228с) (0,24 г, 0,49 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (0,15 г, 0,73 ммоль), K₂CO₃ (0,13 г, 0,97 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,051 г, 0,073 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (229a) (0,14 г, 54% выход) в виде белого твердого вещества;

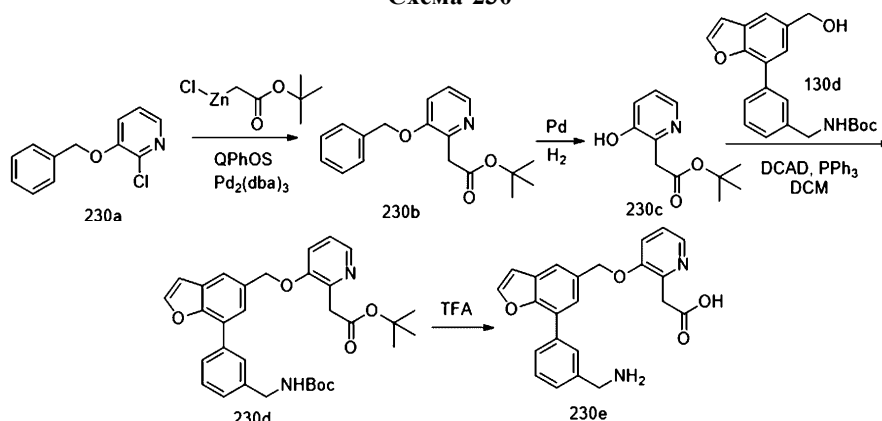
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,65 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,58 (тд, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,35-7,18 (м, 3H), 7,13 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,61 (т, J=3,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,93-3,78 (м, 5H), 3,61 (с, 2H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 539,3 (M+1), МС (ЭСИ-): 537,3 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 96,40%.

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (229b).

Соединение 229b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (229a) (0,2 г, 0,37 ммоль) в MeOH/THF (4 мл, 1:1), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,13 г, 2,97 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (229b) (0,12 г, 63% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 3H), 8,04 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,75 (т, J=3,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,85 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,54; МС (ЭСИ+): 511,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 509,3 (M-1).

Схема-230



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (230e).

Стадия-1. Получение трет-бутил 2-(3-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетата (230b).

Соединение 230b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-163, из 3-(бензилокси)-2-хлорпиридина (230a) (0,3 г, 1,366 ммоль; CAS № 108082-72-0) в THF (5 мл), используя Pd₂(dba)₃ (0,125 г, 0,137 ммоль), Q-Phos (0,097 г, 0,137 ммоль) и хлорида (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинка(II) (0,5 М раствор в эфире) (5,46 мл, 2,73 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0-40 до 100%)] трет-бутил 2-(3-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетата (230b) (165 мг, 40% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (дд, J=4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 4H), 7,40 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,28 (дд, J=8,3, 4,7 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,33 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 300,2 (M+1).

Стадия-2. Получение трет-бутил 2-(3-гидроксипиридин-2-ил)ацетата (230c) К раствору трет-бутил 2-(3-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетата (230b) (160 мг, 0,534 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли Pd/C (10% на угле, 57 мг, 0,053 ммоль) и гидрогенизировали с баллоном под давлением в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(3-гидроксипиридин-2-ил)ацетата (230c) (112 мг, 100% выход) в виде светло-розового твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (с, 1H), 7,93 (дд, J=4,1, 2,0 Гц, 1H), 7,18-7,03 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,39 (с, 9H); МС (ЭСИ+) 210,1 (M+1), (ЭСИ-) 208,3 (M-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)ацетата (230d).

Соединение 230d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) 169 мг, 0,478 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (144 мг, 0,550 ммоль), трет-бутил 2-(3-гидроксипиридин-2-ил)ацетат (230c) (115 мг, 0,550 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 211 мг, 0,573 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%] трет-бутил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)ацетата (230d) (250 мг, 96% выход) в виде бесцветного масла;

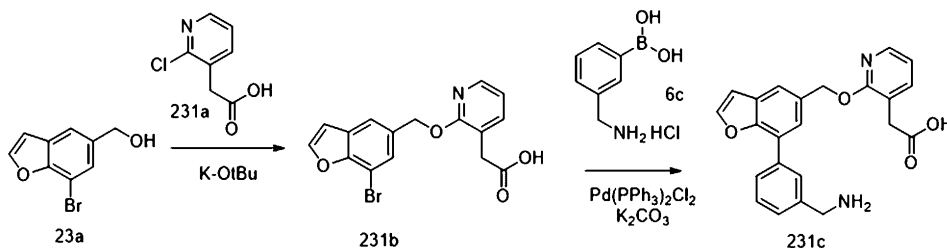
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-8,02 (м, 2H), 7,76-7,70 (м, 3H), 7,56 (дд, J=13,9, 1,5 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,29 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 2H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,39 (д, J=1,1 Гц, 9H), 1,24 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 545,3 (M+1), 567,3 (M+Na).

Стадия-4. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (230e).

Соединение 230e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)ацетата (230d) (245 мг, 0,450 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,347 мл, 4,50 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (230e) (200 мг, 96% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,40-8,32 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,7, 5,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 6,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,29-4,12 (м, 4H); МС (ЭСИ+) 389,20 (M+1), (ЭСИ+): 387,25 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 93,23%.

Схема-231



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231c).

Стадия-1. Получение 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231b).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (500 мг, 2,202 ммоль) и 2-(2-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты (231a) (378 мг, 2,202 ммоль; CAS № 61494-55-1) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (741 мг, 6,61 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли водой и подкисляли до pH 6. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 25 г, элюировали смесь 9:1 (этилацетата и метаноле) в гексанах (0 до 100%)] с получением 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231b) (380 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества;

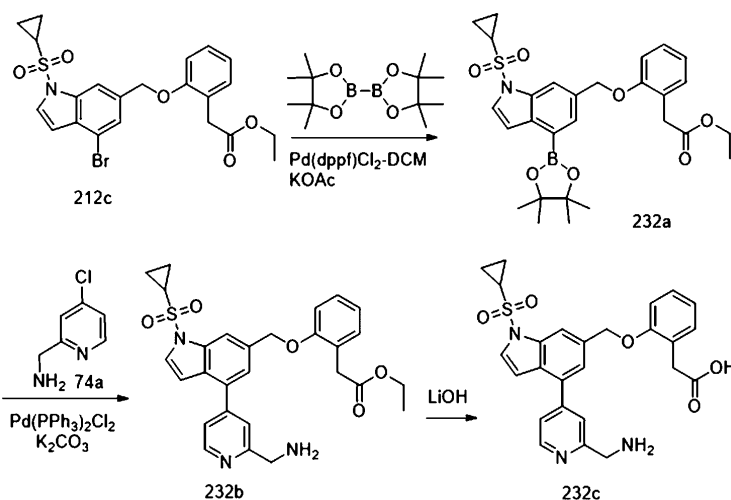
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 362,00; 364,00 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231c).

Соединение 231c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231b) (300 мг, 0,828 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (233 мг, 1,242 ммоль), K₂CO₃ (343 мг, 2,485 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (87 мг, 0,124 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (25 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (231c) (102 мг, 32% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,93 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,1, 5,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,37 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 389,20 (M+1), (ЭСИ-): 387,30 (M-1).

Схема-232



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (232c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232a).

Соединение 232a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (212c) (0,9 г, 1,83 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (0,70 г, 2,74 ммоль), ацетат калия (0,36 г, 3,66 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,22 г, 0,27 ммоль) в безводном диоксане (7 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232a) (0,67 г, 67% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,08-2,93 (м, 1H), 1,34 (с, 12H), 1,25-1,11 (м, 2H), 1,11-0,93 (м, 5H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232b).

Соединение 232b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232a) (0,3 г, 0,56 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (0,10 мл, 0,83 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,06 г, 0,08 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,12 г, 0,83 ммоль) в воде (0,4 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232b) (0,1 г, 35% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

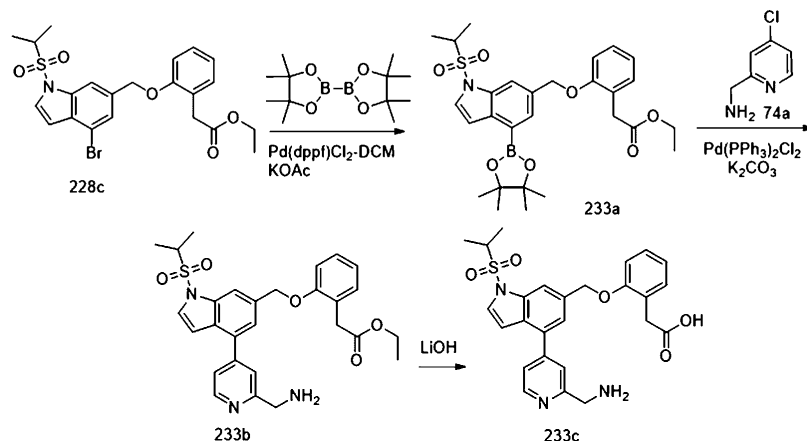
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,36 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 6,99 (дд, J=3,8, 0,9 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,91-3,89 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,16-3,06 (м, 1H), 1,33-1,03 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 520,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (232c).

Соединение 232c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232b) (0,1 г, 0,19 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,07 г, 1,54 ммоль) в воде (0,4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (232c) (0,04 г, 44% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (дд, J=5,2, 0,7 Гц, 1H), 8,58 (с, 3H), 8,13 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,0, 6,6 Гц, 2H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,24-3,05 (м, 1H), 1,37-0,99 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 492,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 490,2 (M-1).

Схема-233



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (233c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-(изопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233a).

Соединение 233а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (228с) (0,6 г, 1,21 ммоль), используя бис(пинаколат)дифтор (0,46 г, 1,82 ммоль), ацетат калия (0,24 г, 2,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,15 г, 0,18 ммоль) в безводном диоксане (7 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-(изопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233а) (0,43 г, 66% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,75 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,07 (с, 6H), 1,03 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233b).

Соединение 233b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-(изопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233а) (0,2 г, 0,37 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (0,064 мл, 0,554 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,04 г, 0,06 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,08 г, 0,55 ммоль) в воде (0,4 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233b) (0,06 г, 29% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

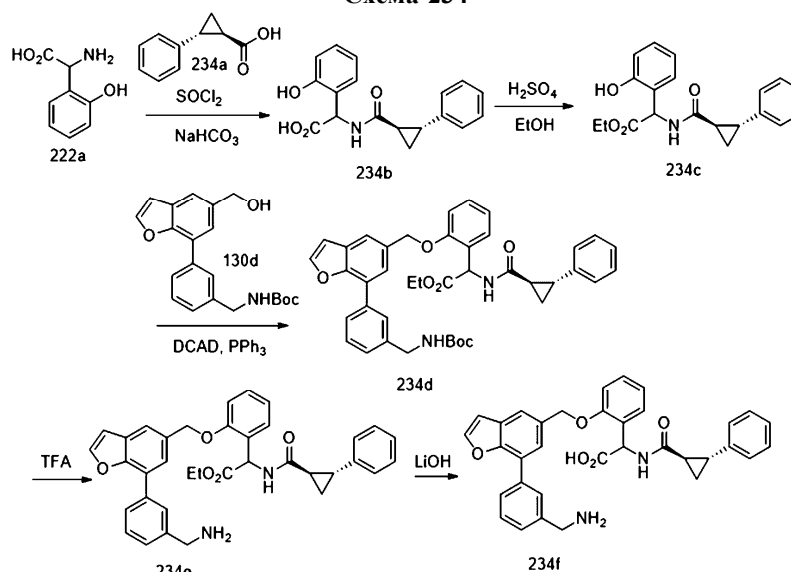
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,57 (дд, J=10,0, 1,7 Гц, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=3,8, 0,8 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 522,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (233с).

Соединение 233с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (233b) (0,05 г, 0,1 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,03 г, 0,77 ммоль) в воде (0,4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (233с) (0,03 г, 66% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,50 (с, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,87 (п, J=6,8 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 494,1 (M+1), МС (ЭСИ-): 492,3 (M-1).

Схема-234



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-

фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234f).

Стадия-1. Получение 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234b).

К перемешиваемому раствору (1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (234a) (1,019 г, 6,28 ммоль; CAS № 939-90-2) в DCM (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,504 мл, 6,91 ммоль), DMF (0,02 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток растворяли в THF (20 мл), добавляли к раствору 2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (0,7 г, 4,19 ммоль) и бикарбоната натрия (1,759 г, 20,94 ммоль) в воде (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли 3N HCl до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали с гексанами и собирали фильтрацией с получением 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234b) (1,45 г, 111% выход) в виде белого твердого вещества. Его использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки; MC (ЭСИ+): 312,20 (M+1), (ЭСИ-): 310,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234c).

Соединение 234c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-222, из 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234b) (1,42 г, 4,56 ммоль) в этаноле (30 мл), используя серную кислоту (0,486 мл, 9,12 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234c) (1,14 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,66 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,19-7,06 (м, 5H), 6,89-6,74 (м, 2H), 5,70 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 4,14-3,99 (м, 2H), 2,32-2,14 (м, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,42-1,27 (м, 1H), 1,27-1,12 (м, 1H), 1,11 (м, 3H); MC (ЭСИ+): 340,2 (M+1), 338,3 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234d).

Соединение 234d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (600 мг, 1,698 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (512 мг, 1,952 ммоль) этил 2-(2-гидроксифенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетат (234c) (663 мг, 1,952 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 748 мг, 2,037 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234d) (855 мг, 75% выход) в виде белой пены; MC (ЭСИ+): 575,30 (M+1-Voc).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234e).

Соединение 234e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234d) (750 мг, 1,111 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,856 мл, 11,11 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234e) (639 мг, 100% выход) в виде соли TFA, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MC (ЭСИ+): 575,30 (M+1).

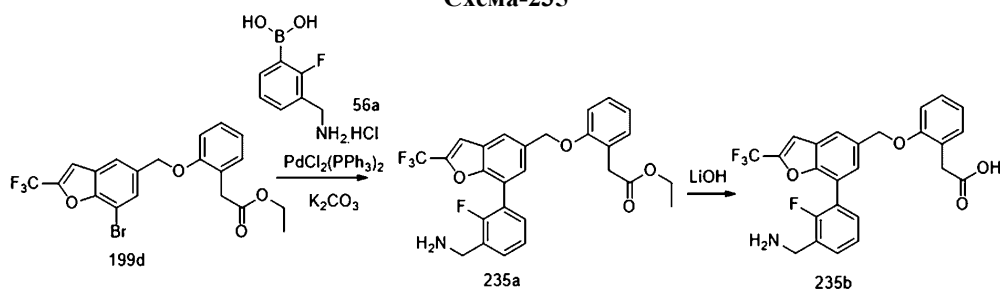
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234f).

Соединение 234f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)ацетата (234e) (500 мг, 0,870 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (83 мг, 3,48 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (234f) (332 мг, 70% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,75 (с, 1H), 8,80 (дд, J=13,2, 8,1 Гц, 1H), 8,52 (с, 3H), 8,11 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J=6,7, 1,6 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,30 (ддд, J=13,1, 7,5, 2,6 Гц, 3H), 7,25-7,07 (м, 4H), 7,06-6,93 (м, 3H), 5,92 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 5,33 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,23-4,05 (м, 2H), 2,33-2,08 (м, 2H), 1,43-1,04 (м, 2H); MC (ЭСИ+): 547,2 (M+1),

(ЭСИ-): 545,3 (M-1); чистота после ВЭЖХ: 98,60%.

Схема-235



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (235b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (235a).

Соединение 235a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199d) (198 мг, 0,433 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (125 мг, 0,610 ммоль) раствор K_2CO_3 (164 мг, 1,187 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (46 мг, 0,066 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 60%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (235a) (156 мг, 72% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 502,2 (M+1).

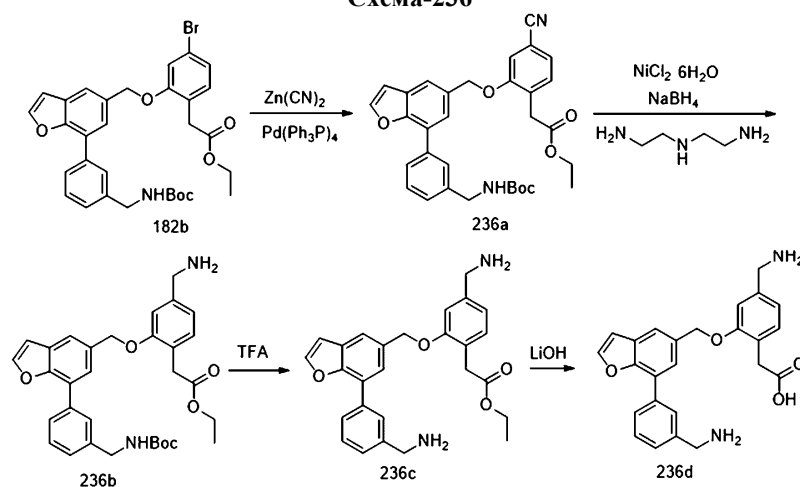
Стадия-2. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (235b).

Соединение 235b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (235a) (156 мг, 0,311 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (72 мг, 1,72 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (235b) (33 мг, 22% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (с, 2H), 7,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,76-7,59 (м, 3H), 7,40 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,41, -118,91. МС (ЭСИ+): 474,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 472,3 (M-1). ВЭЖХ: чистота 98,86%.

Схема-236



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (236d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианопенил)ацетата (236a)

Смесь этил 2-(4-бром-2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,600 г, 1,009 ммоль), дицианоцинк (0,142 г, 1,211 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$

(0,350 г, 0,303 ммоль) продували азотом в течение 10 мин. Добавляли безводный DMF (6,0 мл), и суспензию нагревали в микроволновой печи в течение 40 мин при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли этилацетатом (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0 до 100%) с получением этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (236а) (0,435 г, 80% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=9,1, 1,5 Гц, 3H), 7,64 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,37 (м, 3H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ-): 539,4 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236b).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (236а) (0,150 г, 0,277 ммоль) в метаноле (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (0,016 г, 0,069 ммоль), с последующим добавлением борогидрида натрия (0,063 г, 1,665 ммоль) на протяжении 10 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,060 мл, 0,555 ммоль) перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разделяли между солевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические вещества сушили, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 24 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 40%) с образованием этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236b) (0,138 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 545,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 579,0 (M+Cl).

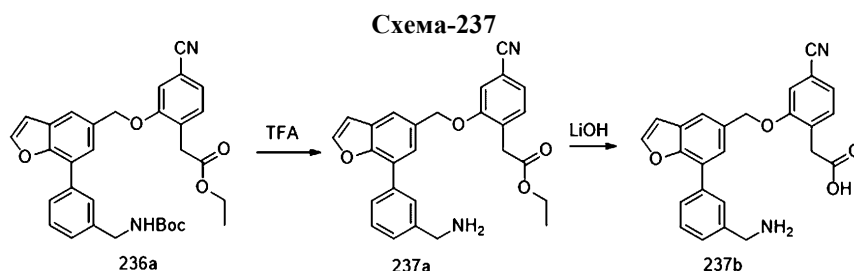
Стадия-3. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236с).

Соединение 236с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236b) (0,132 г, 0,242 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,373 мл, 4,85 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236с) (0,068 г, 63% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 445,0 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (236d).

Соединение 236d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (236с) (0,065 г, 0,146 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя 2 М LiOH (0,731 мл, 1,462 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C-18, стальная колонка (250 мм × 30 мм) элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (236d) (0,032 г, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,54 (уш. с, 6H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 417,00 (M+1); МС (ЭСИ-): 415,00 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (237b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (237а).

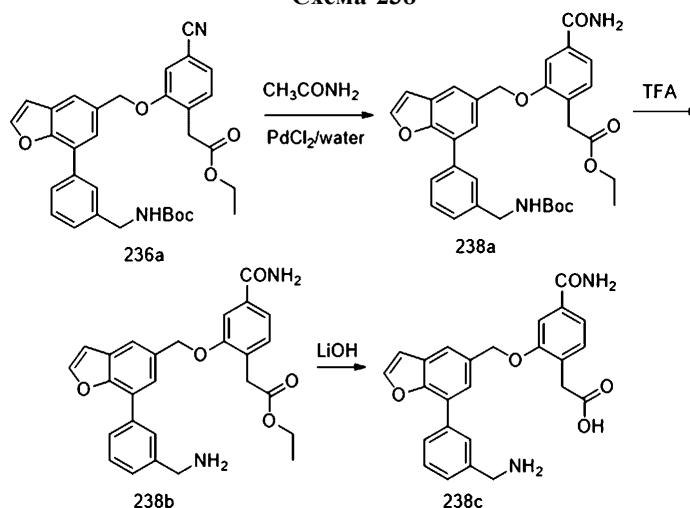
Соединение 237а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (236а) (0,210 г, 0,388 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,6 мл, 7,77 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (237а) (0,159 г, 0,361 ммоль, 93% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 441,2 (М+1); МС (ЭСИ-): 439,3 (М-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (237b).

Соединение 237b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (237а) (0,142 г, 0,322 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (8 мл), используя 2 М LiOH (0,806 мл, 1,612 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%) с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [EZ-PREP, колонка C-18, 100 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (237b) (0,034 г, 0,082 ммоль, 25,6% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 8,58 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,92 (тд, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 3H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 413,2 (М+1); чистота после ВЭЖХ: 98,84%; расчет анализа для C₂₅H₂₀N₂O₄·HCl·1,25H₂O: С, 63,69; Н, 5,02; N, 5,94; наблюдаемое: С, 63,84; Н, 4,96; N 5,92.

Схема-238



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (238с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238а)

Смесь этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (236а) (0,185 г, 0,342 ммоль), ацетамида (0,121 г, 2,053 ммоль), хлорида палладия(II) (9,10 мг, 0,051 ммоль) в THF (2,00 мл) и воде (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) с получением этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238а) (0,166 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81-7,69 (м, 3H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 581,3 (М+Na); МС (ЭСИ-): 593,4 (М+Cl).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238b).

Соединение 238b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238а) (0,162 г, 0,290 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,447 мл, 5,80

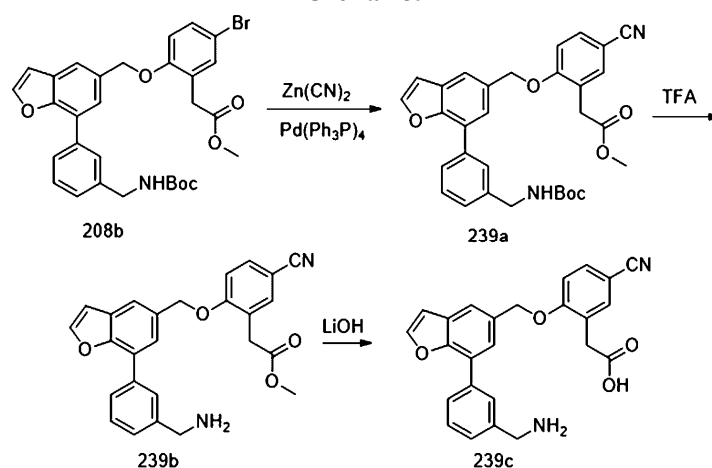
ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством фазовой флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238b) (0,072 г, 43% выход) соль TFA в виде прозрачного воска; МС (ЭСИ+): 459,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 457,3 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (238с).

Соединение 238с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (238b) (0,070 г, 0,122 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (6 мл), используя 2 М LiOH (0,306 мл, 0,611 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%) с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке (EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (238с) (0,034 г, 65% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,42 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (т, J=1,7 Гц, 2H), 7,93 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,45 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 431,1 (M+1); расчет анализа для C₂₅H₂₂N₂O₅·HCl·2H₂O: C, 59,70; H, 5,41; N, 5,57; наблюдаемое: C, 59,80; H, 5,30; N, 5,70.

Схема-239



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)уксусной кислоты (239с).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239а).

Соединение 239а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-236 из метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (0,4 г, 0,69 ммоль) в DMF (5 мл), используя дицианоцинк (0,10 г, 0,83 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,16 г, 0,14 ммоль) при нагревании при 100°C на масляной бане в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 60%) метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239а) (0,3 г, 83% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,79 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,2, 3,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,39 (с, 9H); МС (ЭСИ-): 525,3 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239b).

Соединение 239b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239а) (0,3 г, 0,57 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,88 мл, 11,39 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0% до 100%) соединения (239b) (0,24 г, 100% выход) в виде прозрачного воска. Данный образец очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239b), соль HCl, в виде белого

твердого вещества;

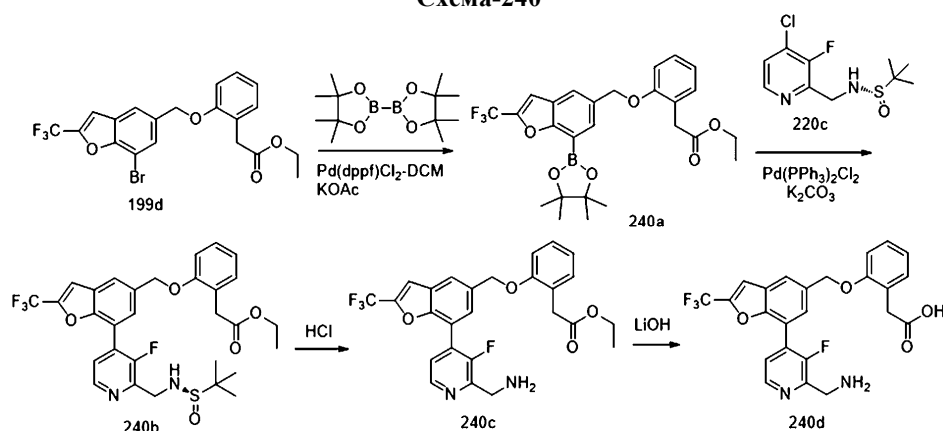
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (с, 3H), 8,12 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,80 (дт, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,73 (дт, $J=3,6, 1,5$ Гц, 2H), 7,64-7,49 (м, 3H), 7,32 (дд, $J=8,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,14 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,47 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 427,0 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)уксусной кислоты (239с).

Соединение 239с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239б) (0,2 г, 0,37 ммоль) в THF/метанол (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,16 г, 3,70 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)уксусной кислоты (239с) (0,10 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,45 (с, 1H), 8,43 (с, 3H), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (дт, $J=7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,66 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 413,2 (M+1), МС (ЭСИ-) 411,2 (M-1).

Схема-240



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (240д).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240а).

Соединение 240а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (199д) (316 мг, 0,691 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (266 мг, 1,047 ммоль), ацетат калия (217 мг, 2,211 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (72 мг, 0,088 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240а) (326 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,17 (с, 12H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,17.

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240б).

Соединение 240б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240а) (326 мг, 0,646 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (230 мг, 0,869 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (73 мг, 0,104 ммоль) и раствор K₂CO₃ (309 мг, 2,236 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA/DCM от 0% до 80%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240б) (392 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 607,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240с).

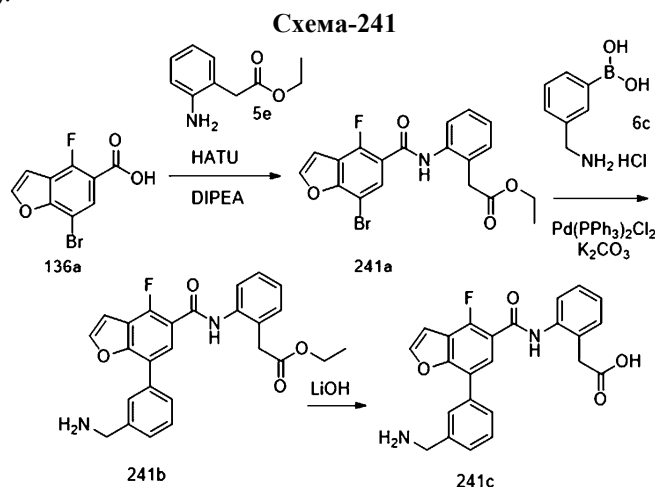
Соединение 240с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-220, из (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240b) (392 мг, 0,65 ммоль) в метаноле (8 мл), используя хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,5 мл, 2 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240с) (324 мг, 100% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества. Аналитический образец получали посредством дополнительной очистки, используя обращенно-фазовую хроматографию на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением соединения 240с, соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (к, J=6,1, 5,6 Гц, 4H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, J=10,1 Гц, 2H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,87 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (д, J=8,7 Гц, 2H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,44, -128,97. МС (ЭСИ+): 503,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 501,2 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (240d).

Соединение 240d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (240с) (230 мг, 0,458 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (121 мг, 2,88 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (240d) (63 мг, 29,0% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (дд, J=11,0, 5,4 Гц, 4H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 2H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,40-4,25 (м, 2H), 3,53 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -63,46, -128,80. МС (ЭСИ+): 475,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 473,2 (M-1).



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (241с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241а).

Соединение 241а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоновой кислоты (136а) (380 мг, 1,467 ммоль) в DMF (10 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5е) (334 мг, 1,864 ммоль), DIPEA (1,3 мл, 7,46 ммоль) и HATU (891 мг, 2,343 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-(7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241а) (608 мг, 99% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02 (с, 1H), 8,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,28-7,20 (м, 1H), 4,06 (кд, J=7,1, 2,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,16 (дт, J=14,2, 7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241b).

Соединение 241b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241а) (125 мг, 0,297 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (71 мг, 0,379 ммоль),

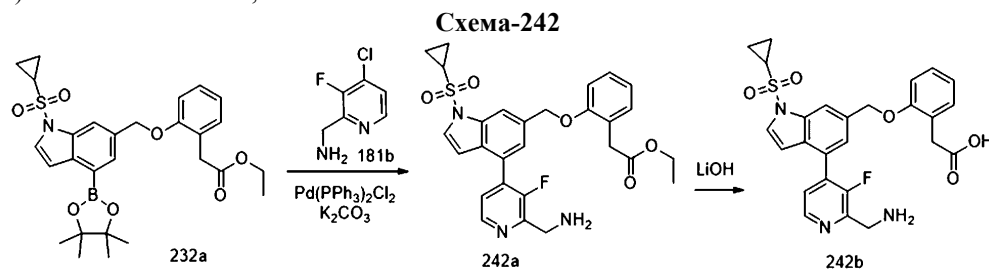
бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (35 мг, 0,050 ммоль) и раствор K_2CO_3 (148 мг, 1,071 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM, от 0% до 80%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241b) (94 мг, 71% выход) в виде бледно-желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,99 (с, 1H), 8,25 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,48 (дк, $J=16,2, 8,0$ Гц, 3H), 7,39-7,29 (м, 3H), 7,29-7,19 (м, 1H), 4,03 (кд, $J=7,1, 2,8$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -120,55. МС (ЭСИ+): 447,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (241с).

Соединение 241с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241b) (92 мг, 0,206 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (52 мг, 1,24 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (241с) (43 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,54 (с, 2H), 8,20 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,86 (дд, $J=6,2, 3,9$ Гц, 2H), 7,53 (дд, $J=5,7, 3,8$ Гц, 3H), 7,32-7,21 (м, 3H), 7,15 (тд, $J=7,3, 1,4$ Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,67 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -119,62. МС (ЭСИ+): 419,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 417,9 (M-1). ВЭЖХ: чистота 99,53%.



Получение 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (242b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (242a).

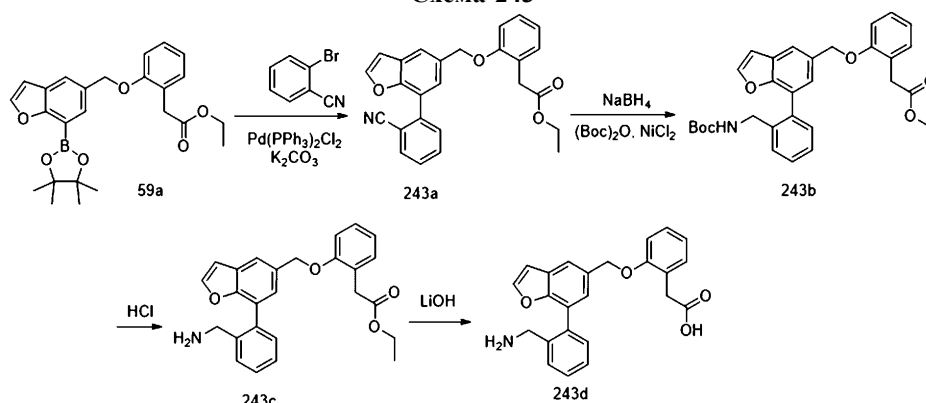
Соединение 242a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (232a) (0,33 г, 0,61 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанамин (181b) (0,15 г, 0,92 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,06 г, 0,09 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,211 г, 1,53 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (242a) (0,11 г, 33% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 538,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (242b).

Соединение 242b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (242a) (0,11 г, 0,21 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (0,09 г, 2,05 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(циклопропилсульфонил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (242b) (0,01 г, 10% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,17 (с, 1H), 8,61 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,46 (с, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=7,9, 6,8$ Гц, 1H), 6,75 (т, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,38 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,25-3,07 (м, 1H), 1,35-1,06 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,57; МС (ЭСИ+): 510,9 (M+1), МС (ЭСИ-): 508,9 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 96,58%.

Схема-243



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (243d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243а).

Соединение 243а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 2-бромбензонитрил (229 мг, 1,261 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80 мг, 0,115 ммоль) и раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 15%) этил 2-(2-((7-(2-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243а) (293 мг, 62% выход) в виде бледно-фиолетового густого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,90-7,83 (м, 1H), 7,81-7,68 (м, 4H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 412 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243b).

Соединение 243b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-236, из этил 2-(2-((7-(2-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243а) (0,28 г, 0,681 ммоль) в метаноле (10 мл), используя ангидрид Вос (0,297 г, 1,361 ммоль), гексагидрат хлорида никеля(II) (0,016 г, 0,068 ммоль), борогидрид натрия (0,180 г, 4,76 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,147 мл, 1,361 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243b).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243с).

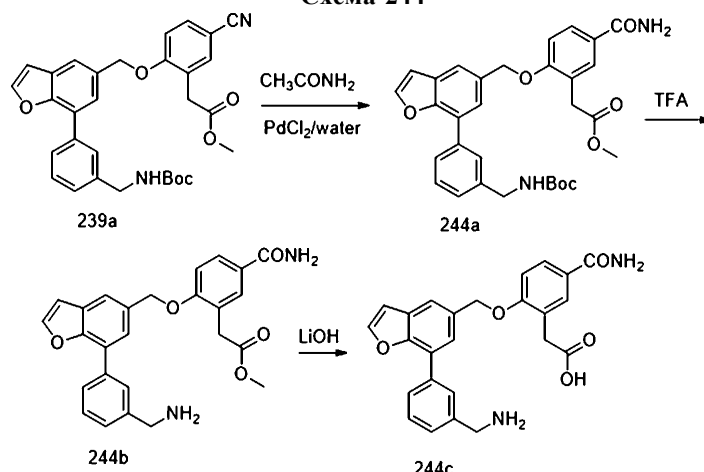
Соединение 243с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-220, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243b) (со стадии-2) в метаноле (8 мл), используя хлористоводородную кислоту (1,5 М в метаноле, 24,95 мл, 37,4 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243с) в виде густого прозрачного бесцветного масла.

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (243d).

Соединение 243d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (243с) (со стадии-3) в MeOH (2 мл), THF (1 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,143 г, 3,40 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (243d) (75 мг, 28% выход за 3 стадиями), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,43 (м, 3H), 7,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,91 (дд, J=7,9, 6,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,59 (с, 2H). Чистота после ВЭЖХ: 98,7%; МС (ЭСИ+): 388 (M+1); МС (ЭСИ-): 386 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₁NO₄·HCl·1,5H₂O: С, 63,93; Н, 5,59; N, 3,11; Cl, 7,86; наблюдаемое: С, 64,11; Н, 5,33; N, 3,11; Cl, 8,06.

Схема-244



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)уксусной кислоты (244с).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244а).

Соединение 244а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239а) (0,32 г, 0,61 ммоль), используя ацетамид (0,22 г, 3,65 ммоль), хлорид палладия(II) (0,02 г, 0,09 ммоль) в THF (4 мл) и воде (0,4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством фазовой флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244а) (0,18 г, 54% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 543,0 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244б).

Соединение 244б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244а) (0,18 г, 0,33 ммоль) в DCM (6 мл), используя TFA (0,51 мл, 6,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством фазовой флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%) метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244б) (0,12 г, 82% выход) в виде белого воскоподобного вещества;

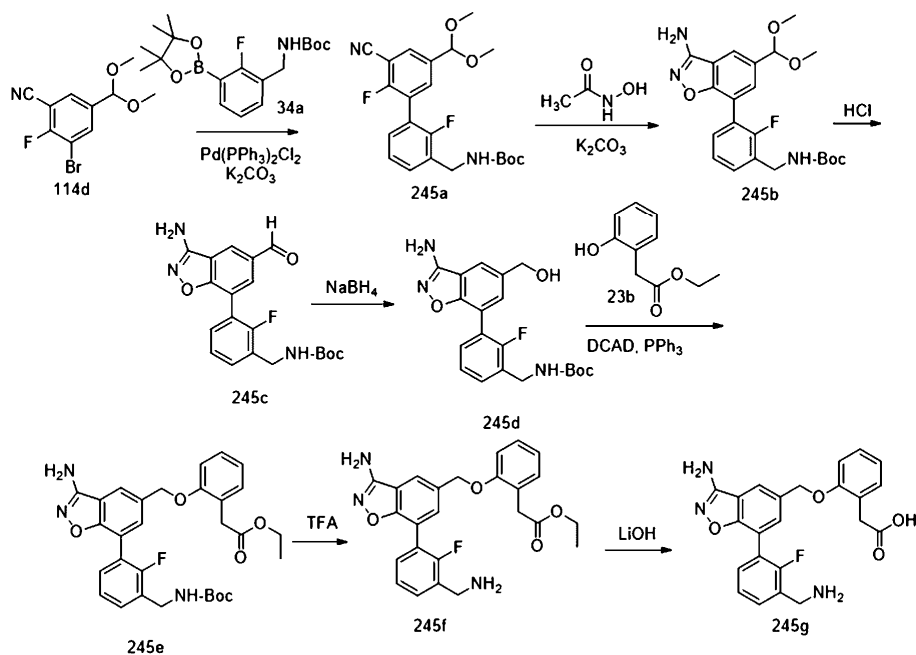
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (с, 4H), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 3H), 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,47 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 445,1 (M+1), МС (ЭСИ-): 443,0 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)уксусной кислоты (244с).

Соединение 244с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)ацетата (244б) (0,11 г, 0,25 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,10 г, 2,48 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-карбамоилфенил)уксусной кислоты (244с) (0,06 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,39 (с, 3H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 4H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 431,0 (M+1), МС (ЭСИ-): 429,0 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 99,75%.

Схема-245



Получение 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (245g).

Стадия-1. Получение трет-бутил ((3'-циано-5'-(диметоксиметил)-2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)карбамата (245a).

Соединение 245a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 3-бром-5-(диметоксиметил)-2-фторбензонитрила (114d) (600 мг, 2,189 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34a) (1153 мг, 3,28 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (307 мг, 0,438 ммоль) и раствор K₂CO₃ (908 мг, 6,57 ммоль) в воде (3 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] трет-бутил ((3'-циано-5'-(диметоксиметил)-2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)карбамата (245a) (549 мг, 60%) в виде светло-желтой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (дд, J=5,9, 2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,53-7,28 (м, 4H), 5,55-5,42 (м, 1H), 4,24 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 6H), 1,40 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -110,59 (д, J=17,5 Гц), -121,69 (д, J=17,5 Гц); МС (ЭСИ+): 441,20 (M+Na).

Стадия-2. Получение трет-бутил 3-(3-амино-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245b).

Соединение 245b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-114, из трет-бутил ((3'-циано-5'-(диметоксиметил)-2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)карбамата (245a) (535 мг, 1,279 ммоль) в DMF (15 мл), используя N-гидроксиацетамид (297 мг, 3,84 ммоль), карбонат калия (530 мг, 3,84 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] трет-бутил 3-(3-амино-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245b) (382 мг, 69%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (дд, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,42-7,27 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,56 (с, 1H), 4,25 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 6H), 1,40 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,39; МС (ЭСИ+): 432,20 (M+1) и 454,20 (M+Na); МС (ЭСИ-): 430,20 (M-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(3-амино-5-формилбензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245c).

Соединение 245c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-114, из трет-бутил 3-(3-амино-5-(диметоксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245b) (300 мг, 0,695 ммоль) в THF (12 мл), используя конц. хлороводород (0,145 мл, 1,738 ммоль). Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(3-амино-5-формилбензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245c) (267 мг) в виде белого твердого вещества, который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 408,10 (M+Na).

Стадия-4. Получение трет-бутил 3-(3-амино-5-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245d).

Соединение 245d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-114, из

трет-бутил 3-(3-амино-5-формилбензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245с) (264 мг, 0,685 ммоль) в THF (20 мл), используя борогидрид натрия (52 мг, 1,370 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] трет-бутил 3-(3-амино-5-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245d) (179 мг, 68% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,86-7,83 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,42-7,26 (м, 2H), 6,47 (с, 2H), 5,37 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,25 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,17; МС (ЭСИ+): 388,20 (M+1) и 410,10 (M+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((3-амино-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245е).

Соединение 245е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(3-амино-5-(гидроксиметил)бензо[d]изоксазол-7-ил)-2-фторбензилкарбамата (245d) (170 мг, 0,439 ммоль) в DCM (12 мл) и THF (12 мл), используя трифенилфосфин (173 мг, 0,658 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (198 мг, 1,097 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 242 мг, 0,658 ммоль) в DCM (12 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((3-амино-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245е) (240 мг, 100%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55-7,17 (м, 6H), 7,15-7,11 (м, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,25 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,90; МС (ЭСИ+): 550,20 (M+1) и 572,30 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245f).

Соединение 245f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((3-амино-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245е) (220 мг, 0,400 ммоль) в DCM (12 мл), используя TFA (0,308 мл, 4,00 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 3:1)] этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245f) (125 мг, 70%) в виде белого твердого вещества;

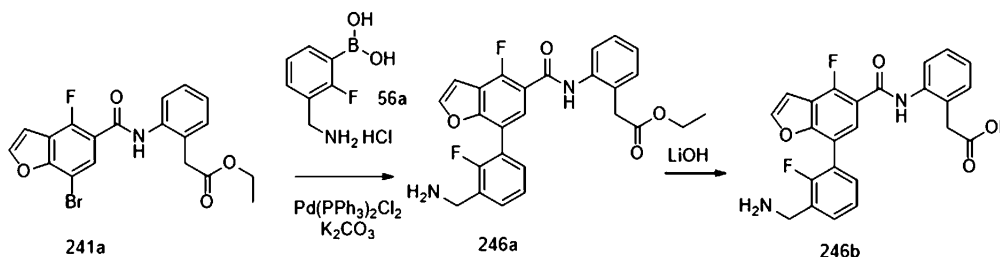
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 3,92-3,82 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 450,20 (M+1) и 472,20 (M+Na).

Стадия-7. Получение 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (245g).

Соединение 245g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (245f) (85 мг, 0,189 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (81 мг, 1,891 ммоль) в воде (6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((3-амино-7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (245g) (54 мг, 68%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 3H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 3H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,21-4,11 (м, 2H), 3,59 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,35; МС (ЭСИ+): 422,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 419,90 (M-1).

Схема-246



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (246b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (246а).

Соединение 246а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-

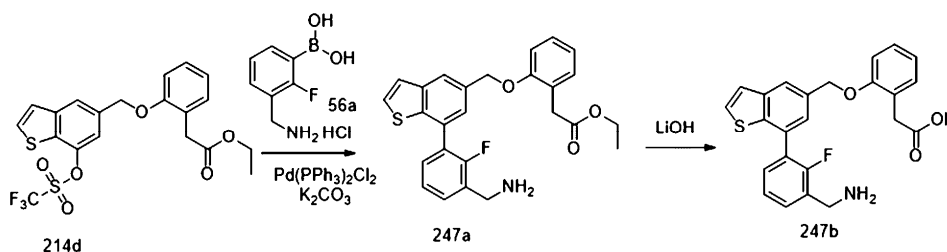
(2-(7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241a) (125 мг, 0,297 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (92 мг, 0,451 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (42 мг, 0,060 ммоль) и раствор K_2CO_3 (131 мг, 0,948 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM, от 0% до 50%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (246a) (138 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 465,0 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (246b).

Соединение 246b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (246a) (132 мг, 0,284 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (66 мг, 1,57 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (246b) (48 мг, 39% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,40 (с, 1H), 9,96 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 3H), 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,49 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 3H), 7,20-7,11 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,44, -118,68. МС (ЭСИ+): 437,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 434,9 (M-1). ВЭЖХ: чистота 98,76%.

Схема-247



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (247b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (247a).

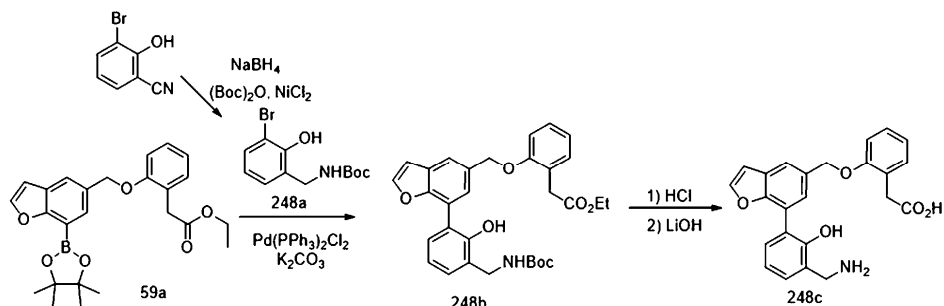
Соединение 247a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214d) (104 мг, 0,219 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (54,0 мг, 0,263 ммоль), раствор K_2CO_3 (91 мг, 0,658 ммоль) в воде (1 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 мг, 0,022 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (247a) в виде прозрачного бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 450 (M+1); 472 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (247b).

Соединение 247b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (247a) (из предыдущей стадии) в THF (1 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор LiOH·H₂O (28 мг, 0,658 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (247b) (53 мг, 57% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,77 (к, J=5,6, 5,0 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=9,6, 5,1 Гц, 2H), 7,49 (к, J=5,6, 5,0 Гц, 1H), 7,37 (к, J=7,1, 6,3 Гц, 2H), 7,15 (дд, J=8,4, 5,0 Гц, 2H), 7,02 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,83 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,22 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,10 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,51 (д, J=5,5 Гц, 2H). МС (ЭСИ+): 422 (M+1); (ЭСИ-): 420 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀FNO₃S·HCl·H₂O: C, 60,56; H, 4,87; Cl, 7,45; N, 2,94; наблюдаемое: C, 60,24; H, 4,81; Cl, 7,68; N, 2,98.

Схема-248



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (248с).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-бром-2-гидроксибензилкарбамата (248а).

Соединение 248а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-236, из 3-бром-2-гидроксибензонитрила (500 мг, 2,53 ммоль; CAS № 13073-28-4) в метаноле (10 мл), используя ангидрид Вос (1102 мг, 5,05 ммоль), гексагидрат хлорида никеля(II) (60 мг, 0,253 ммоль), борогидрид натрия (669 мг, 17,68 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,147 мл, 1,361 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 0-15% EtOAc в гексане) трет-бутил 3-бром-2-гидроксибензилкарбамата (248а) (541 мг, 71% выход) в виде густого прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ-): 300 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (248b).

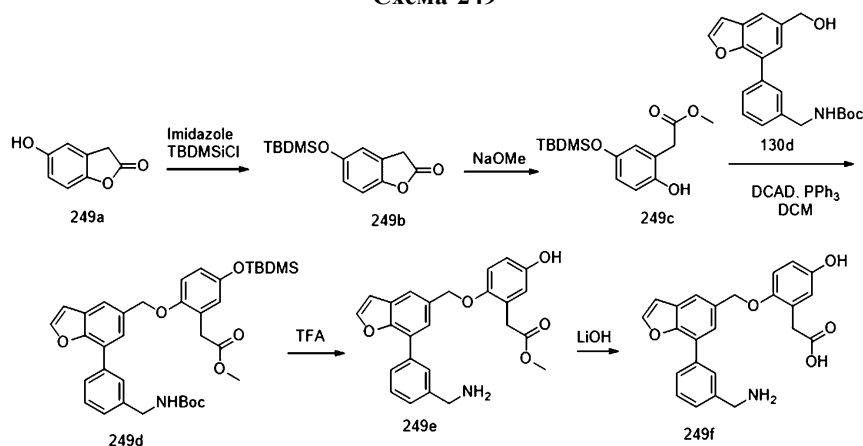
Соединение 248b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (918 мг, 2,104 ммоль) в диоксане (4 мл), используя трет-бутил 3-бром-2-гидроксибензилкарбамат (248а) (763 мг, 2,52 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (148 мг, 0,210 ммоль) и раствор K₂CO₃ (872 мг, 6,31 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 0-20% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (248b) в виде прозрачной бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+) 554 (M+Na), (ЭСИ-): 530 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (248с)

Раствор этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (248b) (со стадии-2) в 1,5 М HCl в MeOH (21,04 мл, 42,1 ммоль) нагревали при 60°C в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (SiO₂, 0-10% MeOH в DCM) с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата в виде густого прозрачного бесцветного масла. Данное масло и LiOH·H₂O (353 мг, 8,42 ммоль) суспендировали в MeOH (2 мл), THF (1 мл) и воде (1 мл) и перемешивали при кт в течение 16 ч. Затем раствор концентрировали под вакуумом, и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) с получением 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (248с) (183 мг, 22% выход за 2 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (с, 4H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,29-7,16 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,58 (с, 2H). Чистота после ВЭЖХ: 98,1%; МС (ЭСИ+): 404 (M+1).

Схема-249



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)уксусной кислоты (249f).

Стадия-1. Получение 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензофуран-2(3H)-он (249b).

К раствору 5-гидроксибензофуран-2(3H)-она (249a) (1 г, 6,66 ммоль; CAS № 2688-48-4) в DMF (10 мл) добавляли 1H-имидазол (0,45 г, 6,66 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,21 г, 7,99 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 8 ч, разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, концентрировали, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензофуран-2(3H)-она (249b) (1,13 г, 64% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,05 (дд, J=8,6, 0,5 Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 3,88 (к, J=0,9 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,17 (с, 6H); МС (ЭСИ-): 263,3 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксифенил)ацетата (249c).

К раствору 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)бензофуран-2(3H)-она (249b) (0,5 г, 1,89 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метанолят натрия (0,11 г, 2,08 ммоль) при 0°C.

Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и pH доводили до 6, используя AcOH. Смесь разбавляли DCM и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением метил 2-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксифенил)ацетата (249c) (0,31 г, 55% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (с, 1H), 6,68-6,59 (м, 2H), 6,55 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,13 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 297,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 295,2 (M-1).

Стадия-3. Получение метил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)ацетата (249d).

Соединение 249d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,28 г, 0,78 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,27 г, 1,01 ммоль), метил 2-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксифенил)ацетата (249c) (0,3 г, 1,01 ммоль) и ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилатди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (0,37 г, 1,01 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагелевая колонка 12 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексанах от 0% до 30%] метил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)ацетата (249d) (0,24 г, 49% выход) в виде коричневатого аморфного твердого вещества; МС (ЭСИ-): 530,8 (M-Вос-1).

Стадия-4. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)ацетата (249e).

Соединение 249e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)ацетата (249d) (0,24 г, 0,38 ммоль) в DCM (6 мл), используя TFA (0,59 мл, 7,60 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%) метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)ацетата (249e) (0,13 г, 82% выход) в виде белого воска; МС (ЭСИ+): 418,1 (M+1).

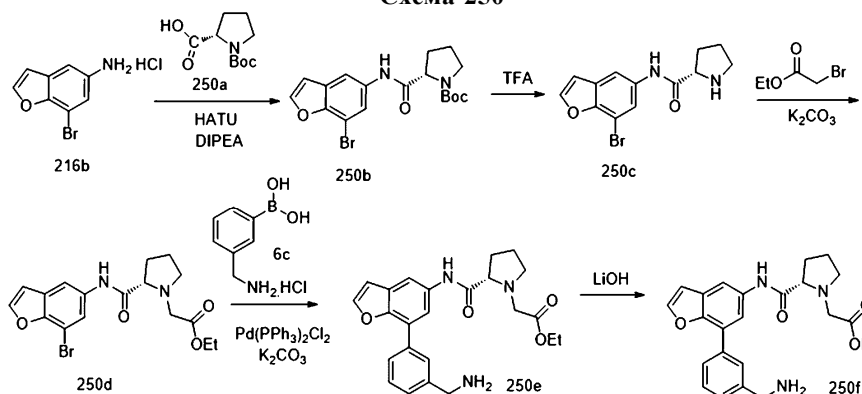
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)уксусной кислоты (249f).

Соединение 249f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)ацетата (249e) (0,13 г, 0,31 ммоль) в THF/метаноле (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,13 г, 3,11 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-гидроксифенил)уксусной кислоты (249f) (0,01 г, 10% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,09 (дд, J=4,2, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,97-7,89 (м, 2H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,14 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 404,0 (M+1), МС (ЭСИ-): 402,0 (M-1). Чистота после ВЭЖХ: 97,78%.

Схема-250



Получение (S)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (250f).

Стадия-1. Получение (S)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (250b).

Соединение 250b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из гидрохлорида 7-бромбензофуран-5-амина (216b) (450 мг, 1,811 ммоль), используя (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (250a) (487 мг, 2,264 ммоль), DIPEA (1,262 мл, 7,24 ммоль) и HATU (1033 мг, 2,72 ммоль) в DMF (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] (S)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (250b) (687 мг, 93%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 4,30-4,12 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,31-2,10 (м, 1H), 1,97-1,74 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (с, 6H); МС (ЭСИ-): 407,1 и 409,10 (M-1).

Стадия-2. Получение (S)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамиды (250c).

Соединение 250c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (250b) (650 мг, 1,588 ммоль) в DCM (25 мл), используя TFA (1,224 мл, 15,88 ммоль). Это приводило к получению после обработки (S)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамиды (250c) в виде коричневой смолы, которую использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 308,95 и 310,90 (M+1).

Стадия-3. Получение (S)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250d).

К раствору (S)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамиды (250c) (491 мг, 1,588 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли при комнатной температуре карбонат калия (1097 мг, 7,94 ммоль), этил 2-бромацетат (0,264 мл, 2,382 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (110 мл), промывали водой (60 мл), соевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] с получением (S)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250d) (466 мг, 74% за 2 стадии) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,9, 0,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74-3,42 (м, 3H), 3,25-3,10 (м, 1H), 2,68 (тд, J=9,0, 6,6 Гц, 1H), 2,25-2,06 (м, 1H), 1,96-1,65 (м, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 394,90 и 396,95 (M+1).

Стадия-4. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250e).

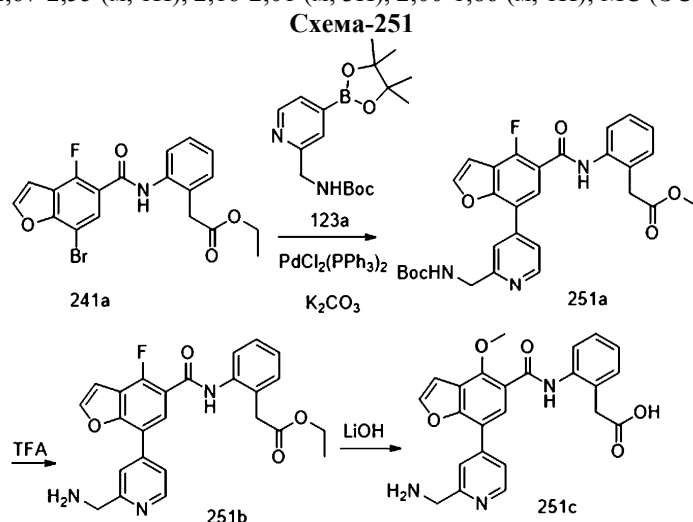
Соединение 250е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из (S)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250d) (460 мг, 1,164 ммоль) в диоксане (16 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (327 мг, 1,746 ммоль), раствор K_2CO_3 (483 мг, 3,49 ммоль) в воде (1,6 мл), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163 мг, 0,233 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при $100^\circ C$ в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали (от 1:0 до 9:1) MeOH в DCM] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250е) (321 мг, 65%) в виде светло-коричневой смолы;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,06 (с, 1H), 8,06 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,51-7,36 (м, 2H), 7,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,11 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,75-3,44 (м, 3H), 3,24-3,17 (м, 1H), 2,69 (тд, $J=8,9, 6,6$ Гц, 1H), 2,29-1,63 (м, 4H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 422,00 (M+1).

Стадия-5. Получение (S)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (250f).

Соединение 250f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (250е) (300 мг, 0,712 ммоль) в THF/метаноле (15 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (183 мг, 4,27 ммоль) в воде (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (250f) (248 мг, 89%) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,18 (с, 1H), 8,58 (с, 3H), 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,49 (уш. с, 1H), 4,40-4,03 (м, 4H), 3,69 (уш. с, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 3H), 2,00-1,86 (м, 1H); МС (ЭСИ+): 394,00 (M+1).



Получение 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (251с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251а).

Соединение 251а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241а) (153 мг, 0,364 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (123а) (241 мг, 0,721 ммоль), раствор K_2CO_3 (159 мг, 1,150 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (42 мг, 0,060 ммоль) при нагревании при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали гексанами в этилацетате от 30 до 100%] этил 2-(2-(7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251а) (182 мг, 91% выход) в виде желтой пены. МС (ЭСИ+): 548,0 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251b).

Соединение 251b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251а) (180 мг, 0,329 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,3 мл, 3,89 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 100%) этил 2-(2-(7-(2-

(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251b) (109 мг, 74% выход) в виде бледно-желтого масла;

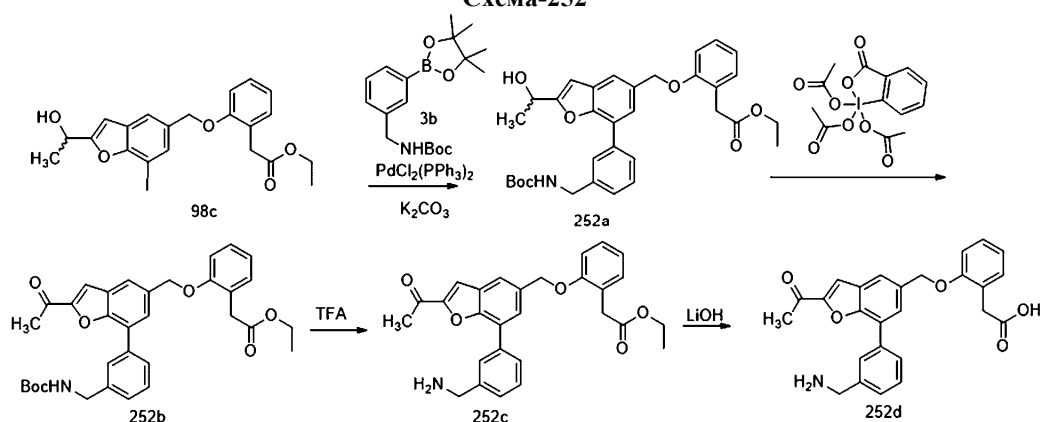
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,03 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (с, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,22-1,13 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -117,94. МС (ЭСИ+): 448,0 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (251с).

Соединение 251с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (251b) (107 мг, 0,239 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (86 мг, 2,05 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (251с) (75 мг, 73% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,00 (с, 1H), 8,97-8,58 (м, 4H), 8,36-8,18 (м, 3H), 8,12 (дд, J=5,6, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,26-7,06 (м, 1H), 4,36 (д, J=8,6 Гц, 5H), 3,75 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 432,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 430,0 (M-1).

Схема-252



Получение 2-(2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (252d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252a).

Соединение 252a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(1-гидроксиэтил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98с) (1,5 г, 3,12 ммоль) в диоксане (40 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,732 г, 4,68 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,295 г, 9,37 ммоль) в воде (4 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,438 г, 0,625 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель элюировали гексанами в этилацетате (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252a) (1,115 г) в виде желтой смолы МС (ЭСИ+): 582,00 (M+Na);

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252b).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252a) (500 мг, 0,893 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли при комнатной температуре периодинан Десса-Мартина (798 мг, 1,787 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали 1 М NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] с получением этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252b) (490 мг, 63% за 2 стадии) в виде коричневой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,58-7,44 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252с).

Соединение 252с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата

(252b) (470 мг, 0,843 ммоль) в DCM (25 мл), используя TFA (0,649 мл, 8,43 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали DCM/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-((2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252c) (445 мг) в виде желтого твердого вещества;

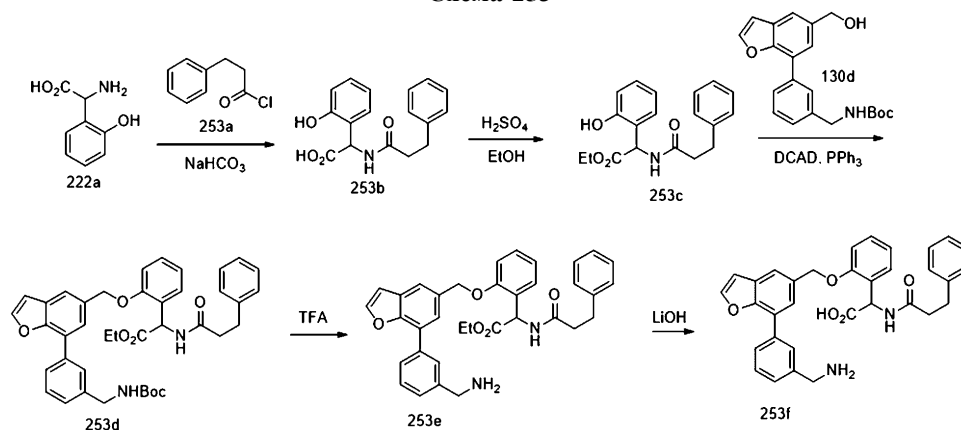
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28 (с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,91 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,57 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,12 (дд, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 6,93 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,22-4,09 (м, 2H), 3,93 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 458,00 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-((2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (252d).

Соединение 252d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-((2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252c) (400 мг, 0,874 ммоль) в MeOH/THF (16 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (225 мг, 5,25 ммоль) в воде (16 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((2-((2-ацетил-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (252d) (51 мг, 16% за 2 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (с, 1H), 8,54 (с, 3H), 8,05-8,01 (м, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,60 (с, 3H). МС (ЭСИ+): 430,0 (M+1).

Схема-253



Получение 2-((2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253f).

Стадия-1. Получение 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253b).

К перемешиваемому раствору 2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (222a) (1 г, 5,98 ммоль) и бикарбонат натрия (2,010 г, 23,93 ммоль) в воде (20 мл)/THF (10 мл) при 0°C добавляли раствор 3-фенилпропаноил хлорид (253a) (3,03 г, 17,95 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры перемешивали в течение 12 ч и концентрировали под вакуумом для удаления THF. Реакционную смесь подкисляли 3N HCl до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали под вакуумом с получением 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253b) (2,03 г, 113% выход) в виде густого сиропа.

Неочищенный материал использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 322,00 (M+Na), (ЭСИ-): 299,00 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253c).

Соединение 253c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-222, из 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253b) (2,5 г, 8,35 ммоль) в этаноле (30 мл), используя серную кислоту (1,113 мл, 20,88 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253c) (345 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,79 (с, 1H), 8,40 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,35-7,07 (м, 7H), 6,91-6,72 (м, 2H), 5,66 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,14-3,93 (м, 2H), 2,80 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,48-2,40 (м, 2H), 1,11 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 328,00 (M+1), (ЭСИ-): 326,00 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-((2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253d).

Соединение 253d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (300 мг, 0,849 ммоль) в DCM (20

мл), используя трифенилфосфин (256 мг, 0,976 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетат (253с) (320 мг, 0,976 ммоль) и раствор ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD, 374 мг, 1,019 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253d) (365 мг, 0,551 ммоль, 64,9% выход) в виде белой пены; МС (ЭСИ+): 563,00 (M+1-Вос).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253е).

Соединение 253е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253d) (350 мг, 0,528 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,407 мл, 5,28 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 25 г, элюировали DMA 80 в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253е) (160 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,27 (м, 3H), 7,26-7,07 (м, 7H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,02-3,89 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 2,77 (дд, J=9,1, 6,4 Гц, 2H), 2,51-2,39 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 563,25(M+1).

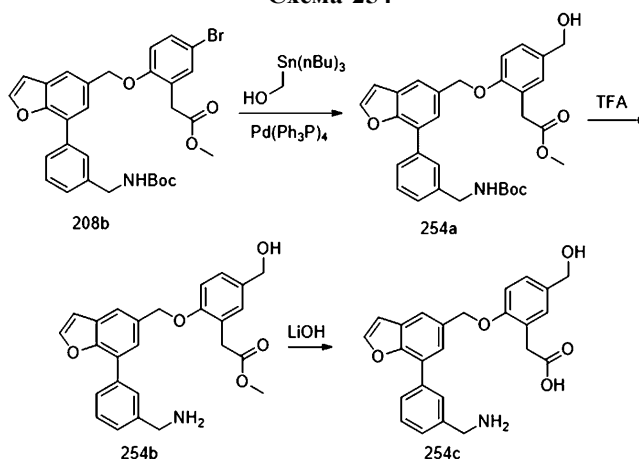
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253f).

Соединение 253f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)ацетата (253е) (160 мг, 0,284 ммоль) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21 мг, 0,85 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(3-фенилпропанамидо)уксусной кислоты (253f) (100 мг, 66% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,72 (с, 1H), 8,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (дт, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 6H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 2,82-2,66 (м, 2H), 2,54-2,39 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 535,2 (M+1), (ЭСИ-): 533,10 (M-1).

Схема-254



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (254с).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254а).

Соединение 254а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-236 из метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (0,1 г, 0,17 ммоль) в DMF (4 мл), используя (трибутилстаннил)метанол (0,08 г, 0,26 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,04 г, 0,03 ммоль) при нагревании при 80°C на масляной бане в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0 до 60%) метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254а)

(0,04 г, 39% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 554,2 (М+Na). МС (ЭСИ-): 530,2 (М-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254b).

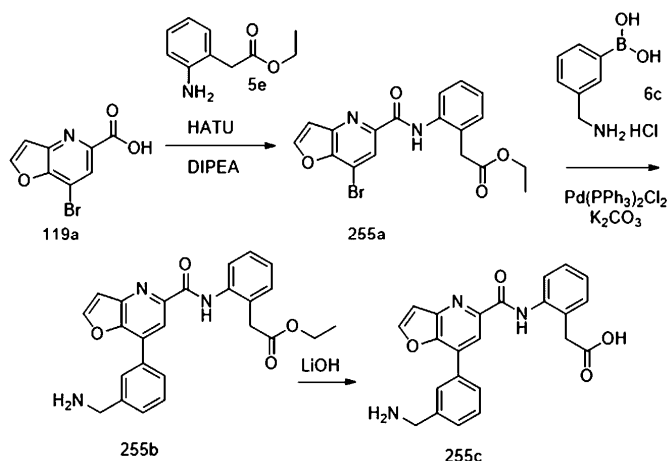
Соединение 254b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254a) (0,04 г, 0,07 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,10 мл, 1,35 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%) метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254b) (0,03 г, 99% выход) в виде прозрачного воска, который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (254c).

Соединение 254c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)ацетата (254b) (0,03 г, 0,07 ммоль) в THF/метаноле (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,02 г, 0,54 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (254c) (0,004 г, 14% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 3H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,08-7,00 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 5,12-4,99 (м, 1H), 4,40 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,15 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,1 (М+1); МС (ЭСИ-): 416,0 (М-1).

Схема-255



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (255c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-бромфуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255a).

Соединение 255a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бромфуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (119a) (223 мг, 0,921 ммоль) в DMF (6 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (5e) (246 мг, 1,373 ммоль), DIPEA (0,65 мл, 3,73 ммоль) и HATU (546 мг, 1,436 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-(7-бромфуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255a) (322 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 3H), 7,22 (тд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 402,9 (М+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255b).

Соединение 255b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бромфуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255a) (120 мг, 0,298 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (73 мг, 0,390 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (40 мг, 0,057 ммоль) и раствор K₂CO₃ (137 мг, 0,991 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г),

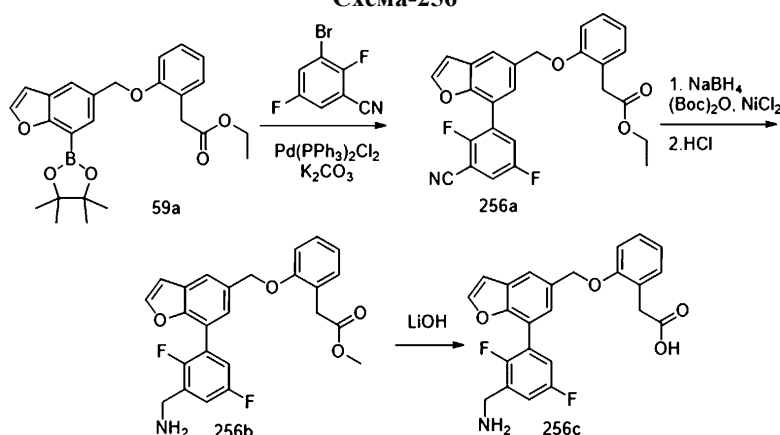
элюировали DMA80/DCM, от 0% до 80%] этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255b) (47 мг, 37% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 430,0 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (255c).

Соединение 255c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (255b) (46 мг, 0,107 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (42 мг, 1,0 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (255c) (24 мг, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,77-8,43 (м, 4H), 8,36 (с, 1H), 8,19-7,98 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70-7,49 (м, 2H), 7,42-7,20 (м, 3H), 7,14 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H). МС (ЭСИ+): 402,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 400,0 (M-1).

Схема-256



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (256c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(3-циано-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256a).

Соединение 256a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 3-бром-2,5-дифторбензонитрил (250 мг, 1,146 ммоль; CAS №1638487-41-8), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80 мг, 0,115 ммоль) и раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота и нагревание при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 15%) этил 2-(2-(7-(3-циано-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256a) (0,26 г, 51% выход) в виде прозрачного бесцветного густого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17-8,09 (м, 2H), 8,03 (ддд, J=8,9, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,9 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256b).

К смеси этил 2-(2-(7-(3-циано-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256a) (0,26 г, 0,581 ммоль), ангидрида Вос (0,254 г, 1,162 ммоль) и NiCl₂·6H₂O (0,014 г, 0,058 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C порционно добавляли NaBH₄ (0,154 г, 4,07 ммоль). Полученную черную смесь затем перемешивали при кт в течение 16 ч, гасили диэтилентриамином (0,126 мл, 1,162 ммоль) и продолжали перемешивание при кт в течение дополнительных 15 мин. Раствор концентрировали под вакуумом для удаления MeOH, и полученный остаток разбавляли насыщенным NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (SiO₂, 12 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексане). Полученный продукт растворяли в 2 М HCl в MeOH (0,212 г, 5,81 ммоль), который был свежеприготовлен добавлением по каплям ацетилхлорида к холодному MeOH при 0°C. Раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 12 г, элюировали 0-10% MeOH в DCM) с получением метил 2-(2-(7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256b) (0,13 г) в виде густого прозрачного бес-

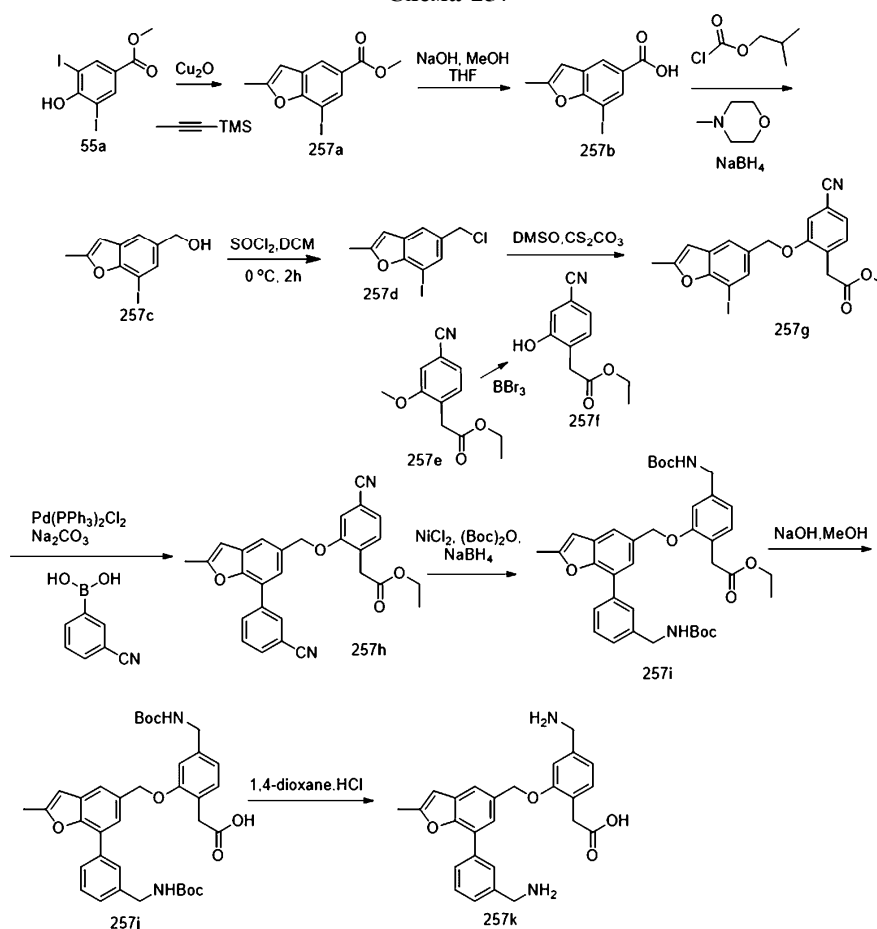
цветного масла; МС (ЭСИ+): 437,9 (М+1), (ЭСИ-): 435,9 (М-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (256с).

Соединение 256с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (256б) (со стадии-2) в MeOH (2 мл), THF (1 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,073 г, 1,743 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2,5-дифторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (256с) (12 мг, 5% выход за две стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58 (с, 3H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,53 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 7,0 Гц, 2H), 7,15-7,01 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,58 (с, 2H).

Схема-257



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (257к).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (257а).

Соединение 257а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-диiodобензоата (55а) (3 г, 7,42 ммоль) в пиридине (30 мл), используя 1-(триметилсилил)-1-пропин (0,83 г, 7,42 ммоль) и оксид меди(I) (0,53 г, 3,71 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством кристаллизации из н-гептана метил 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (257а) (1,1 г, 46%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,22-8,05 (м, 2H), 6,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоновой кислоты (257б).

Соединение 257б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (257а) (4,0 г, 12,65 ммоль) в THF (40 мл) MeOH (120 мл), используя раствор гидроксида натрия (1015 г, 37,96 ммоль) в воде (40 мл). Это приводило к получению после обработки 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоновой кислоты (257б) (3,0 г, 79%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,06 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 6,86 (д, J=1,3 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).

Стадия-3. Получение (7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (257с).

Соединение 257с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-йодо-2-метилбензофуран-5-карбоновой кислоты (257b) (3,0 г, 9,93 ммоль), используя N-метилморфолин (1,2 г, 11,91 ммоль) в THF (90 мл), изобутилхлорформиат (1,62 г, 11,91 ммоль) и NaBH₄ (1,12 г, 29,79 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в н-гептане) (7-йодо-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (257с) (1,9 г, 66%) в виде сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,25 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H).

Стадия-4. Получение 5-(хлорметил)-7-йодо-2-метилбензофуран (257d).

К перемешиваемому раствору (7-йодо-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (257с) (1,5 г, 5,20 ммоль) в DCM (30,0 мл) добавляли при 0°C SOCl₂ (1,23 г, 10,40 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C, выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-(хлорметил)-7-йодо-2-метилбензофурана (257d) (1,5 г, 94%) в виде густого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,83 (м, 2H), 2,48 (с, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетата (257f).

К раствору этил 2-(4-циано-2-метоксифенил)ацетата (257е) (1,9 г, 8,67 ммоль; CAS № 1261674-45-6) в дихлорметане (35 мл), охлажденному до -78°C, добавляли трибромид бора (3,28 мл, 34,7 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед/воду, обработанные этанолом (20 мл), и концентрировали под вакуумом до сухости. Остаток снова обрабатывали этанолом (20 мл) и концентрировали до сухости. Остаток растворяли в этилацетате (150 мл), промывали водой (2×60 мл), солевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 3:1)] с получением этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетата (257f) (1,25 г, 70%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,39 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил 2-(4-циано-2-((7-йодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257g).

К перемешиваемому раствору 5-(хлорметил)-7-йодо-2-метилбензофурана (257d) (1,5 г, 4,89 ммоль) в DMSO (15,0 мл) добавляли при комнатной температуре этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (257f) (1,00 г, 4,89 ммоль), Cs₂CO₃ (4,87 г, 14,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% EtOAc в н-гептане) с получением этил 2-(4-циано-2-((7-йодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257g) (0,5 г, 22%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,49 (м, 3H), 7,51-7,34 (м, 2H), 6,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,48-2,47 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-7. Получение этил 2-(4-циано-2-((7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257h).

Соединение 257h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-циано-2-((7-йодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257g) (1 г, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (50 мл), используя (3-цианофенил)бороновую кислоту (0,206 г, 1,40 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,221 г, 0,104 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (0,668 г, 6,31 ммоль) в воде (5,0 мл) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-40% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-циано-2-((7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257h) (800 мг, 84% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 6,70 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,3 (M+1).

Стадия-8. Получение этил 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257i).

Соединение 257i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(4-циано-2-((7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257h) в метаноле (20 мл), используя ангидрид Вос (1,55 г, 7,10 ммоль), гексагидрат хлорида никеля(II) (0,21 г, 0,88 ммоль) и борогидрид натрия (0,58 г, 14,2 ммоль). Это приводило к получению после обработки очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-

((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257i) (0,5 г, 43%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (с, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,11 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,46-1,27 (м, 18H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-9. Получение 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (257j).

Соединение 257j получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257i) (0,3 г, 0,44 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор NaOH (54 мг, 1,32 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (257j) (0,2 г, 69,47%) в виде грязно-белого твердого вещества;

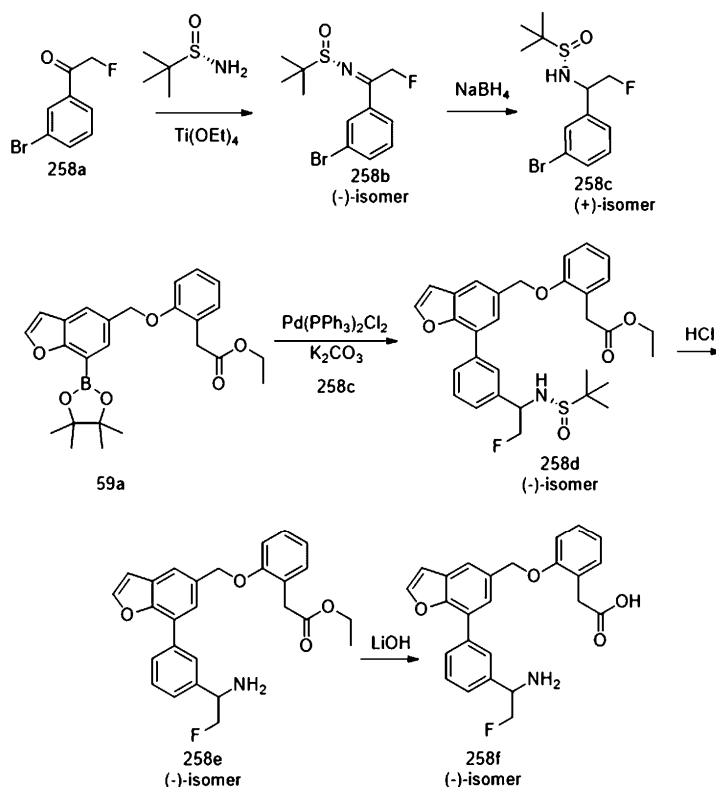
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78-7,69 (м, 2H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,40-7,23 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,38 (д, J=5,5 Гц, 18H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-10. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (257k).

К перемешиваемому раствору 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (257j) (0,2 г, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляли при комнатной температуре 1,4-диоксан.HCl (28%, 2,0 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили и очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C-18, стальная колонка (250 мм × 30 мм) элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (257k) (0,045 г) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (с, 5H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 4H), 7,41 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,49 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 431,20 (M+1); (ЭСИ-) 429,20 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₆N₂O₄·2HCl·2,75H₂O: C, 56,47; H, 6,11; Cl, 12,82; N, 5,07; наблюдаемое: C, 56,61; H, 5,93; Cl, 12,79; N, 5,11.

Схема-258



Получение (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной

кислоты (258f).

Стадия-1. Получение (-)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258b).

К раствору 1-(3-бромфенил)-2-фторэтанола (258a) (3 г, 13,82 ммоль; CAS № 1219632-64-0) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,35 г, 27,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли тетраэтоксититан (6,31 г, 27,6 ммоль) и перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь гасили соевым раствором (20 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выделившееся твердое вещество удаляли фильтром, и осадок промывали этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [(силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах (от 0 до 20%)] с получением (-)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258b) (2,456 г, 7,67 ммоль, 56% выход) в виде коричневого сиропа; МС (ЭСИ+) 320,0, 322,0 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -2,43$ (c=1,65, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258c).

К раствору (-)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258b) (2,4 г, 7,49 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (1 мл) добавляли порционно борогидрид натрия (0,851 г, 22,48 ммоль) при температуре ниже -56°C на протяжении 2 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и давали нагреться до -12°C на протяжении 30 мин. Реакционную смесь гасили ацетоном (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водой и концентрировали под вакуумом для удаления органических растворителей. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), и объединенный органический слой промывали (2×50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали под вакуумом с получением прозрачного масла. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [(силикагель, 80 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0 до 100%)] с получением (+)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258c) (1,25 г, 52% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,68-4,53 (м, 2H), 4,42 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,12 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -217,83; оптическое вращение $[\alpha]_D = +5,26$ (c=0,69, MeOH).

Стадия-3. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258d).

Соединение 258d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (258c) (443 мг, 1,375 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (121 мг, 0,172 ммоль) и раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258d) (392 мг, 62% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (тд, J=4,6, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,25 (ддд, J=16,0, 8,1, 1,7 Гц, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,76-4,63 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,13 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -216,98; МС (ЭСИ+): 552,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -1,78$ (c=0,23, MeOH).

Стадия-4. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258e).

Соединение 258e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258d) (450 мг, 0,82 ммоль) в THF (10 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане) (0,408 мл, 1,63 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г элюировали DMA 80 в дихлорметане) (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258e) (260 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества;

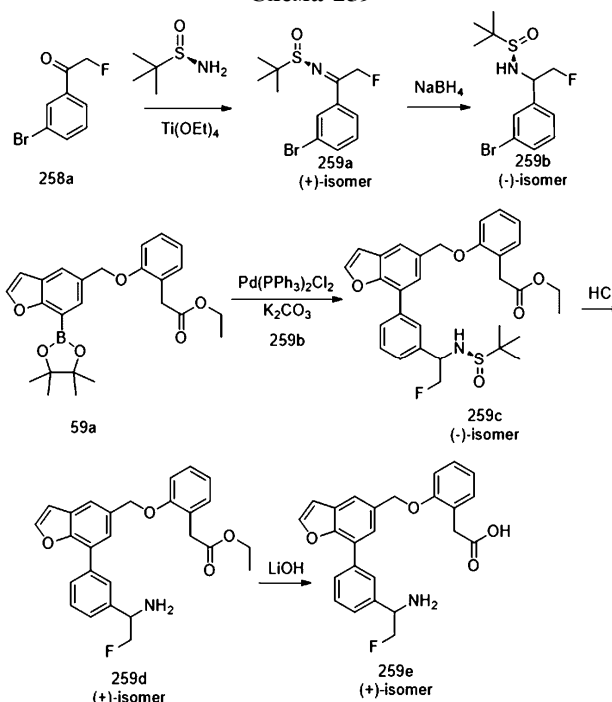
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 448,0 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -37,78$ (c=0,09, MeOH).

Стадия-5. Получение (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (258f).

Соединение 258f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (258e) (250 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (54 мг, 2,24 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (258f) (115 мг, 49% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,83-4,69 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 420,1 (M+1), (ЭСИ-): 418,1 (M-1); оптическое вращение [α]_D = -11,76 (с=0,51; MeOH); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H; растворитель: 80/20 (0,1% DEA в гептане/0,1% DEA в этаноле); скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детекция при 271 нм; время анализа=15 мин; температура 40°C; R_t=10,033 [пик-1 соединения (258f), 96,90%]; R_t=11,44] пик-2; соединения (259e) 3,10%] 93,80% ee.

Схема-259



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (259e).

Стадия-1. Получение (+)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (259a).

Соединение 259a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из 1-(3-бромфенил)-2-фторэтанона (258a) (3 г, 13,82 ммоль; CAS № 1219632-64-0) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,35 г, 27,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), используя тетраэтоксититан (6,31 г, 27,6 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [(силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах (от 0 до 20%)] (+)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (259a) (2,08 г, 47% выход) в виде коричневого сиропа; МС (ЭСИ+): 320,0, 322,0 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +2,76 (с=1,02, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (259b).

Соединение 259b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258, из (+)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (259a) (2,0 г, 6,25 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (1 мл), используя борогидрид натрия (0,709 г, 18,74 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [(силикагель, 80 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0 до 100%)] (-)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (259b) (1,5 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,65-4,50 (м, 2H), 4,42 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,13 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -217,83; оптическое вращение [α]_D = -7,16 (с=1,01, MeOH).

Стадия-3. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-

фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259с).

Соединение 259с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (-)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (259b) (443 мг, 1,375 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (121 мг, 0,172 ммоль) и раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259с) (392 мг, 0,711 ммоль, 62,0% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (тд, J=4,6, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,25 (ддд, J=16,0, 8,1, 1,7 Гц, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,76-4,63 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,13 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -216,98; МС (ЭСИ+): 552,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = -6,40 (с=0,13, MeOH).

Стадия-4. Получение (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259d).

Соединение 259d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259с) (370 мг, 0,67 ммоль) в THF (10 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане) (0,335 мл, 1,34 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали DMA 80 в дихлорметане) (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259d) (245 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

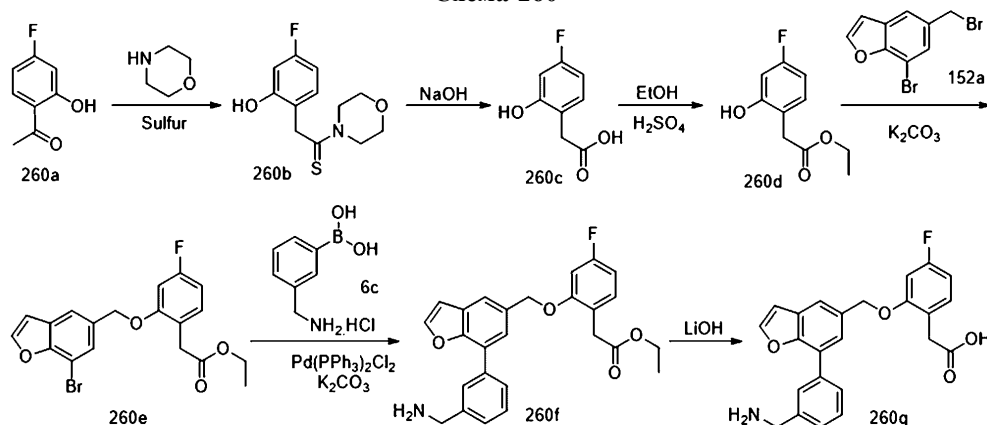
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,34 (с, 1H), 2,09 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 448,0 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +10,57 (с=0,44, MeOH).

Стадия-5. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (259е).

Соединение 259е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (259d) (235 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (50 мг, 2,1 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (259е) (70 мг, 0,167 ммоль, 31,8% выход) в виде белой хлороводородной соли;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,09 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95-6,84 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,88-4,68 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 420,1 (M+1), (ЭСИ-): 418,1 (M-1); оптическое вращение [α]_D = +11,83 (с=0,49, MeOH); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H; растворитель: 80/20 (0,1% DEA в гептане/0,1% DEA в этаноле); скорость потока: 1,0 мл/мин; УФ-детекция при 271 нм; время анализа=15 мин; температура 40°C; R_f=10,05 [пик-1 соединения (258f), 6,56%]; R_f=11,36] пик-2; соединения (259е) 93,44%] 86,88% ее.

Схема-260



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной ки-

слоты (260g).

Стадия-1. Получение 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)-1-морфолиноэтантаниона (260b).

Соединение 260b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-265, из 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (260a) (25 г, 162 ммоль; CAS № 1481-27-2) в N-метил-2-пирролидиноне (150 мл), используя порошкообразную серу (10,40 г, 324 ммоль), морфолин (28,0 мл, 324 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 1,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (220 г), элюировали от 0 до 50% этилацетатом в гексанах] 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)-1-морфолиноэтантаниона (260b) (21,29 г, 51% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (с, 1H), 7,16 (дд, J=9,4, 6,8 Гц, 1H), 6,72-6,54 (м, 2H), 4,24 (дд, J=5,7, 4,2 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,68-3,61 (м, 4H), 3,45 (дд, J=5,7, 4,0 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -114,69.

Стадия-2. Получение 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (260c).

Соединение 260c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-265 из 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)-1-морфолиноэтантаниона (260b) (25,39 г, 99 ммоль) в этаноле (200 мл) и воде (50 мл), используя гидроксид натрия (15,91 г, 398 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 9 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (260c) (15,5 г, 92% выход), которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,23-6,96 (м, 1H), 6,62-6,45 (м, 2H), 3,44 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -114,71.

Стадия-3. Получение этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (260d).

Соединение 260d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-265 из 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (260c) (15,5 г, 91 ммоль) в этаноле (150 мл), используя серную кислоту (5,34 мл, 100 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 6 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали от 0 до 20% этилацетата и гексанов) этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (260d) (13,94 г, 77% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99 (с, 1H), 7,29-6,96 (м, 1H), 6,71-6,37 (м, 2H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -114,38.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260e).

Соединение 260e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2,63 г, 9,08 ммоль), используя этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (260d) (1,8 г, 9,08 ммоль), K₂CO₃ (3,77 г, 27,2 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 40 г, элюировали от 0 до 50% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260e) (3,224 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,61.

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260f).

Соединение 260f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260e) (200 мг, 0,491 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (89 мг, 0,589 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (52 мг, 0,074 ммоль), карбонат калия (204 мг, 1,473 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260f) (147 мг, 69% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,78-7,65 (м, 2H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,33 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,12-6,97 (м, 2H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,66. MS (ESI+): 434,2 (M+1).

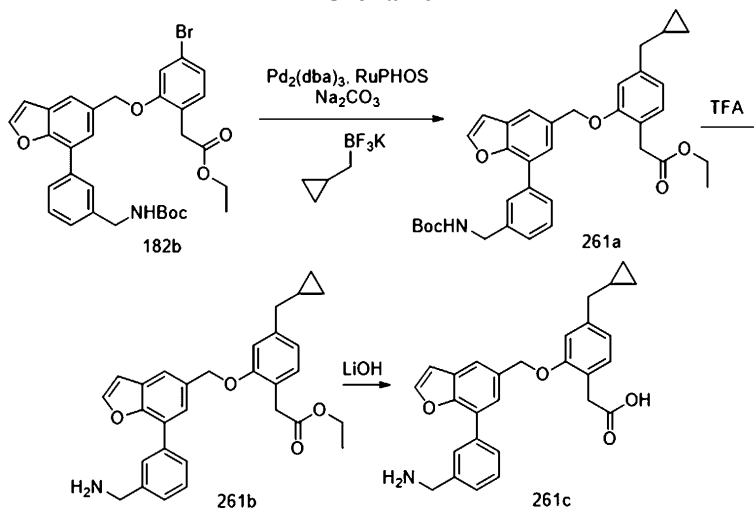
Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (260g).

Соединение 260g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260f) (145 мг, 0,335 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя 1N гидроксид лития (1,004 мл, 1,004 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке

[C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (260g) (127 мг, 94% выход), хлористоводородная соль, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -113,00; МС (ЭСИ+): 406,1 (M+1); (ЭСИ-): 404,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀FNO₄·HCl: C, 65,23; H, 4,79; Cl, 8,02; N, 3,17; наблюдаемое: C, 65,11; H, 4,89; Cl, 7,79; N, 3,10.

Схема-261



Получение

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (261c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261a).

Соединение 261a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,6 г, 1,01 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (2 мл), используя калий(циклопропилметил)трифторборат (0,245 г, 1,514 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (RuPHOS) (0,047 г, 0,101 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,046 г, 0,050 ммоль), карбонат натрия (0,43 г, 4,04 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 70%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261a) (0,381 г, 66% выход) в виде воскоподобного белого твердого вещества. МС (ЭСИ+): 470,2 (M+1-Вос).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261b).

Соединение 261b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261a) (0,371 г, 0,651 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,502 мл, 6,51 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261b) (0,38 г, 100% выход) в виде желтого воска; МС (ЭСИ+): 470,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 468,15 (M-1).

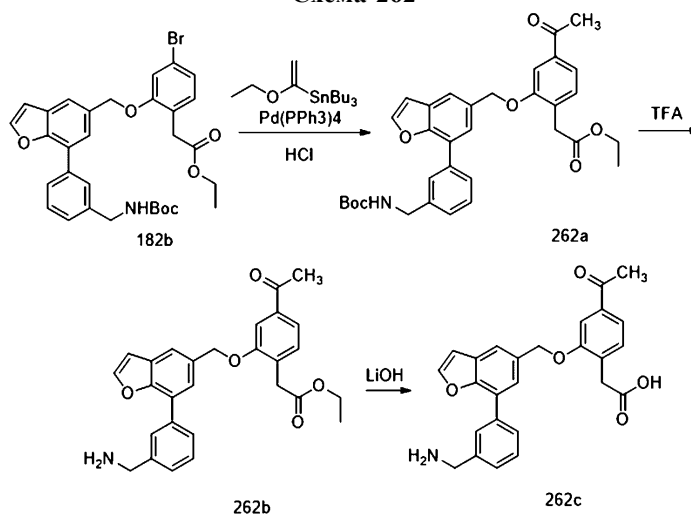
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (261c).

Соединение 261c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (261b) (0,37 г, 0,634 ммоль) в THF (10 мл) и метаноле (20 мл), используя 2 М водн. LiOH (3,17 мл, 6,34 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (261c) (0,021 г, 8% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39-8,29 (м, 1H), 8,12-8,08 (м, 2H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,04-6,96 (м, 1H), 6,91-6,82 (м, 1H),

6,74-6,62 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,42 (д, J=7,0 Гц, 2H), 0,99-0,84 (м, 1H), 0,47-0,26 (м, 2H), 0,21-0,02 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 442,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 440,10 (M-1).

Схема-262



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (262с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262а).

К раствору этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,5 г, 0,841 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,38 г, 1,05 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (0,097 г, 0,084 ммоль), полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 31 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (500 мл), гасили 6N водн. HCl (0,421 мл, 2,52 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли воде (500 мл), фильтровали через слой целита, ополаскивали этилацетатом (500 мл). Органический слой отделяли, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали дважды флэш-хроматографией на колонке [силикагель, 120 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%] с образованием этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262а) (0,309 г, 66% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 558,10 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262b).

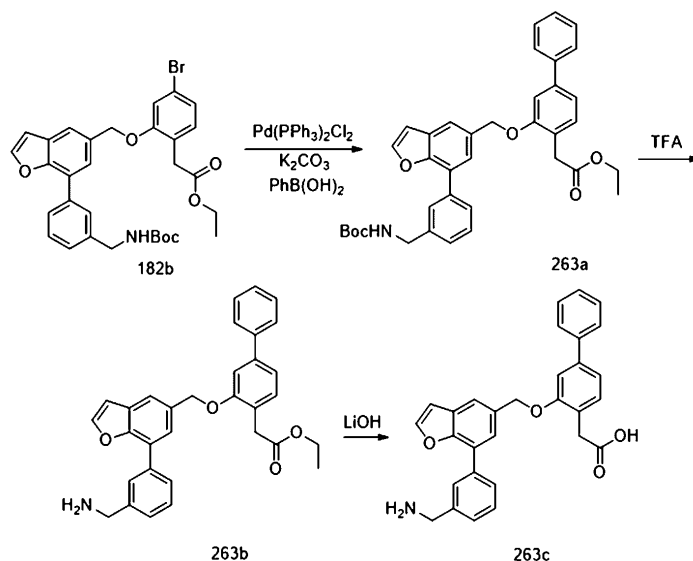
Соединение 262b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262а) (0,302 г, 0,542 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,834 мл, 10,83 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262b) (0,239 г, 77% выход) в виде желтого маслянистого воска; МС (ЭСИ+): 458,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (262с).

Соединение 262с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (262b) (0,23 г, 0,4 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (10 мл), используя 2 М водн. LiOH (2 мл, 4 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (262с) (0,059 г, 34% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41 (уш. с, 1H, D₂O заменяемо), 8,41 (уш. с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 4H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,58 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 430,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 428,1 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₃NO₃·HCl·1,5H₂O: C, 63,35; H, 5,52; Cl, 7,19; N, 2,84; наблюдаемое: C, 63,32; H, 5,28; Cl, 7,35; N, 2,82.

Схема-263



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (263с).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263а).

Соединение 263а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (530 мг, 1,248 ммоль) в диоксане (20 мл), используя фенилбороновую кислоту (0,152 г, 1,248 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (63 мг, 0,089 ммоль) и раствор K₂CO₃ (370 мг, 2,67 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 10 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки этил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263а) (0,358 г, 68% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 492,2 (M+1, -Boc).

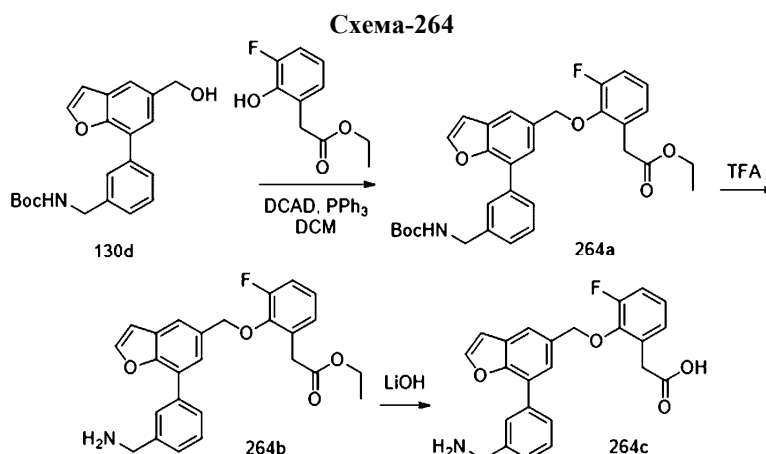
Стадия-2. Получение этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263b).

Соединение 263b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263а) (0,345 г, 0,583 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,898 мл, 11,66 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263b) (0,149 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 492,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (263с).

Соединение 263с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (263b) (0,143 г, 0,236 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (10 мл), используя 2 М водн. LiOH (1,181 мл, 2,361 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 100%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (263с) (0,049 г, 45% выход), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39-8,33 (м, 1H), 8,15-8,05 (м, 2H), 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,54-7,41 (м, 3H), 7,34 (дт, J=9,2, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,44 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 464,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 462,2 (M-1); расчет анализа для C₃₀H₂₅NO₄·HCl·0,75H₂O: С, 70,17; Н, 5,40; Cl, 6,90; N, 2,73; наблюдаемое: С, 70,33; Н, 5,03; Cl, 6,98; N, 2,78.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (264с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264а).

Соединение 264а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (1,07 г, 3,303 ммоль) в DCM (50 мл), используя трифенилфосфин (0,73 г, 2,78 ммоль), этил 2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (0,500 г, 2,52 ммоль; CAS №1261451-84-6) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,019 г, 2,78 ммоль) в DCM (5 мл).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 70%) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264а) (0,719 г, 53% выход) в виде желтого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,36-7,20 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264b).

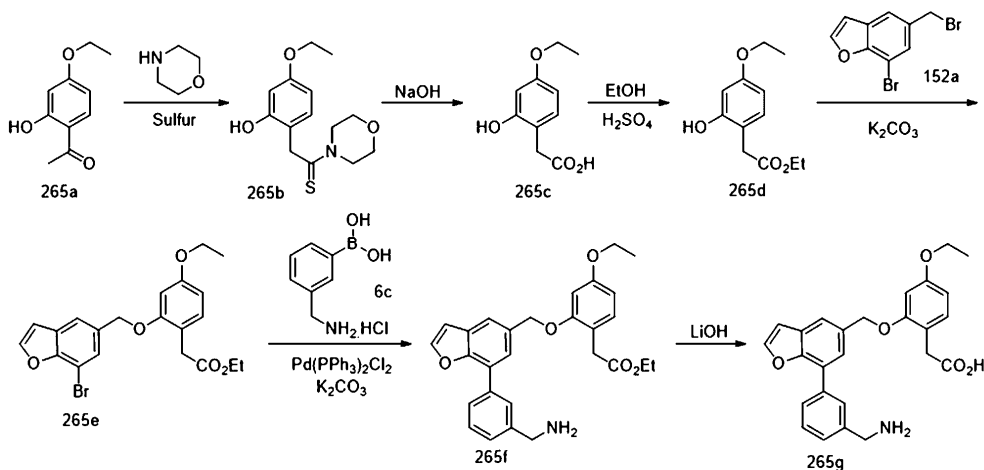
Соединение 264b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264а) (0,709 г, 1,33 ммоль) в DCM (30 мл), используя TFA (1,024 мл, 13,29 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264b) (0,259 г, 45,0% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 434,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (264с).

Соединение 264с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (264b) (0,256 г, 0,591 ммоль) в MeOH (20 мл), THF (10 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (4,43 мл, 8,86 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали метанолом в DCM от 0 до 100%) с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (264с) (0,021 г, 9% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -129,84; МС (ЭСИ+): 406,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 404,1 (M-1).

Схема-265



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)уксусной кислоты (265g).

Стадия-1. Получение 2-(4-этоксифенил)-1-морфолиноэтантione (265b)

Суспензию 1-(4-этоксифенил)этанона (265a) (2,0 г, 11,10 ммоль; CAS № 37470-42-1), порошкообразной серы (0,712 г, 22,20 ммоль) и морфолина (1,934 г, 22,20 ммоль) нагревали при 130°C в течение 16 ч. Полученную черную смесь гасили H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (4×25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-30% EtOAc в гексане) с получением 2-(4-этоксифенил)-1-морфолиноэтантione (265b) (1,61 г, 52% выход) в виде густого темно-красного полутвердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,46-6,30 (м, 2H), 4,23 (т, J=5,7, 4,1 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,92 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,63 (дд, J=5,9, 3,4 Гц, 4H), 3,40 (т, J=5,5, 4,0 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 282 (M+1), (ЭСИ-): 280 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(4-этоксифенил)уксусной кислоты (265c).

К раствору 2-(4-этоксифенил)-1-морфолиноэтантione (265b) (1,61 г, 5,72 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 4 М водн. NaOH (4,29 мл, 17,17 ммоль) и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали для удаления EtOH. Концентрат суспендировали в H₂O (10 мл), охлаждали до 0°C и подкисляли 3 М водн. HCl до pH=1, во время чего образовалось полутвердое вещество. Смесь экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенный органический экстракт промывали H₂O (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-этоксифенил)уксусной кислоты (265c) (1,27 г) в виде густого желтого масла приемлемой чистоты, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ-): 195 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-этоксифенил)ацетата (265d).

К раствору 2-(4-этоксифенил)уксусной кислоты (265c) (1,27 г, 6,47 ммоль) в этаноле (22,68 мл, 388 ммоль) добавляли серную кислоту (1,943 г, 19,42 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным NaHCO₃ (25 мл), H₂O (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-15% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(4-этоксифенил)ацетата (265d) (0,85 г, 59% выход) в виде густого желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (с, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 225 (M+1), (ЭСИ-): 223 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265e).

Соединение 265e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (1,099 г, 3,79 ммоль), используя этил 2-(4-этоксифенил)ацетат (265d) (0,85 г, 3,79 ммоль) и K₂CO₃ (1,572 г, 11,37 ммоль) в DMF (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265e) (1,37 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 6,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,07-3,95 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,08 (дд, J=7,4, 6,7 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 433/435 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265f).

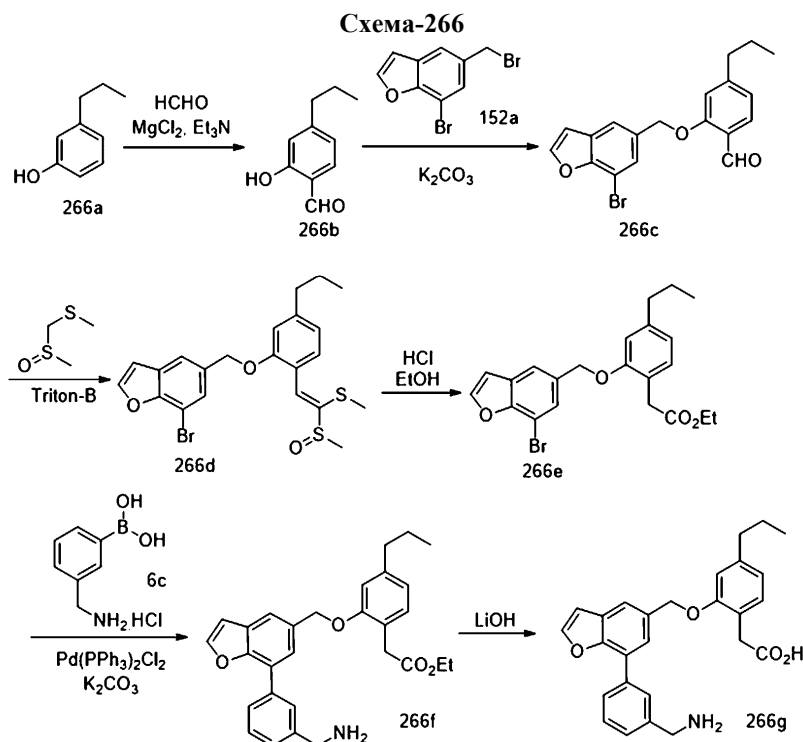
Соединение 265f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265e) (160 мг, 0,369 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (104 мг, 0,554 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (38,9 мг, 0,055 ммоль) и 3,3 М водн. K_2CO_3 (0,336 мл, 1,108 ммоль) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265f) (104 мг, 61% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (дт, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,31 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 460 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)уксусной кислоты (265g).

Соединение 265g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)ацетата (265f) (104 мг, 0,226 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (10 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (0,566 мл, 1,132 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этоксифенил)уксусной кислоты (265g) (70 мг, 72% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 432 (M+1), (ЭСИ-): 430 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 65,47; Н, 5,71; Cl, 7,43; N, 2,94; наблюдаемое: С, 65,63; Н, 5,46; Cl, 7,03; N, 2,87.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)уксусной кислоты (266g).

Стадия-1. Получение 2-гидрокси-4-пропилбензальдегида (266b).

К суспензии 3-пропилфенола (266a) (2,0 г, 14,69 ммоль; CAS № 621-27-2) и MgCl_2 (2,097 г, 22,03 ммоль) в безводном MeCN (20 мл) при комнатной температуре добавляли Et_3N (3,34 г, 33,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-мин и добавляли параформальдегид (2,205 г, 73,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч, охлаждали

до комнатной температуры, разбавляли H₂O (20 мл) и EtOAc (30 мл). Реакционную смесь тщательно перемешивали с добавлением по каплям 1,2 М водн. HCl до растворения избыточного твердого параформальдегида до получения двухфазного раствора. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали ШО (2×25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) с получением 2-гидрокси-4-пропилбензальдегида (266b) (1,23 г, 51,0% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (с, 1H), 7,66-7,52 (м, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 1,71-1,49 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилбензальдегида (266с).

Соединение 266с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2,03 г, 7,0 ммоль), используя 2-гидрокси-4-пропилбензальдегид (266b) (1,150 г, 7,0 ммоль) и K₂CO₃ (2,90 г, 21,0 ммоль) в DMF (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-5% EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилбензальдегида (266с) (1,84 г, 70% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,62 (дд, J=8,4, 6,7 Гц, 2H), 1,74-1,53 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 395/397 (M+Na).

Стадия-3. Получение (E)-7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-пропилфенокси)метил)бензофурана (266d).

К раствору 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилбензальдегида (266с) (1,00 г, 2,68 ммоль), метил(метилсульфинилметил)сульфана (0,533 г, 4,29 ммоль) в THF (20 мл) добавляли при комнатной температуре тритон-В (40 мас.% в метаноле) (0,605 мл, 1,340 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Полученный черный раствор охлаждали до комнатной температуры разбавляли H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл). После перемешивания в течение 30 мин разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический экстракт промывали H₂O (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) с получением (E)-7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-пропилфенокси)метил)бензофурана (266d) (0,98 г, 76% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,90 (д, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,57 (т, J=8,5, 6,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,71-1,50 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 479/481 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266е).

К раствору (E)-7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-пропилфенокси)метил)бензофурана (266d) (0,98 г, 2,044 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,533 мл, 6,13 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Охлажденный желтый раствор выпаривали для удаления EtOH. Концентрат разбавляли насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). После перемешивания в течение 30 мин разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический экстракт промывали H₂O (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266е) (0,59 г, 67% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,72 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,19-7,03 (м, 2H), 6,96-6,88 (м, 1H), 6,74 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,01 (кд, J=7,1, 0,8 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,54 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,68-1,48 (м, 2H), 1,07 (тд, J=7,1, 0,7 Гц, 3H), 0,95-0,81 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 431/433 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266f).

Соединение 266f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266е) (160 мг, 0,371 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (174 мг, 0,93 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (39 мг, 0,056 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,337 мл, 1,113 ммоль) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266f) (140 мг, 82% выход) в виде прозрачного бесцветного масла;

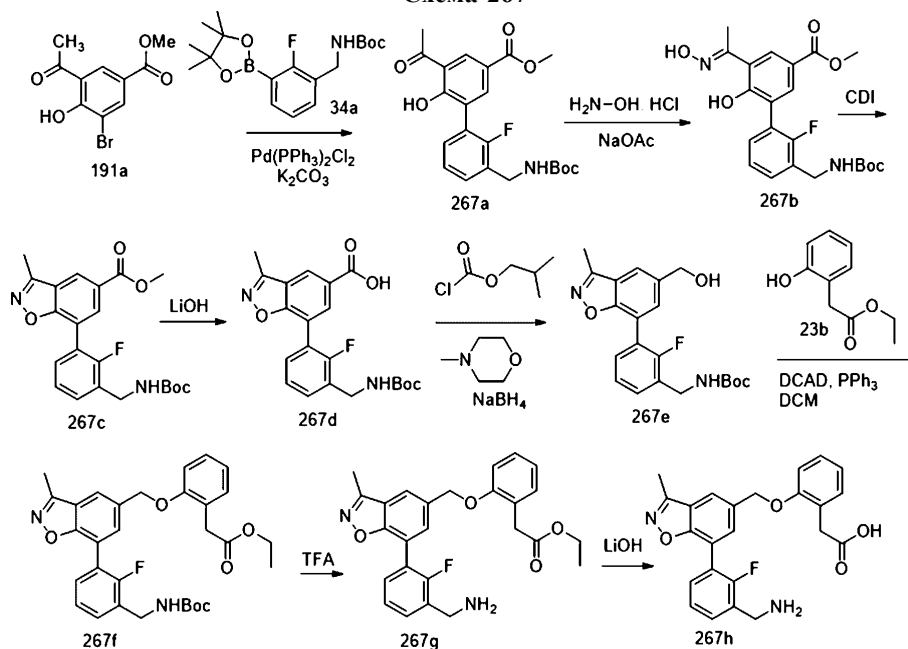
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,54 (т, J=5,3 Гц, 2H), 1,69-1,50 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 458 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)уксусной кислоты (266g).

Соединение 266g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)ацетата (266f) (135 мг, 0,295 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (0,738 мл, 1,475 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-пропилфенил)уксусной кислоты (266g) (78 мг, 62% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 1,68-1,48 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430 (M+1), (ЭСИ-): 428 (M-1).

Схема-267



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (267h).

Стадия-1. Получение метил 5-ацетил-3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267a).

Соединение 267a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 3-ацетил-5-бром-4-гидроксибензоата (191a) (1 г, 3,66 ммоль) в диоксане (40 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (34a) (2,06 г, 5,86 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,386 г, 0,549 ммоль) и раствор K₂CO₃ (1,518 г, 10,99 ммоль) в воде (4 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и в гексанах 0-50%) метил 5-ацетил-3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267a) (1,25 г, 82% выход) в виде белой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,04 (дд, J=2,1, 0,6 Гц, 1H), 7,58-7,13 (м, 4H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -120,83; МС (ЭСИ+): 440,10 (M+Na), (ЭСИ-): 416,10 (M-1).

Стадия-2. Получение (E)-метил 3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267b).

К перемешиваемому раствору метил 5-ацетил-3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267a) (1,14 г, 2,73 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,759 г, 10,92 ммоль) и ацетат натрия (0,896 г, 10,92 ммоль). Смесь нагревали с

обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду (25 мл) и растирали. Отделенное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением (E)-метил 3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267b) (1,15 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,00 (с, 1H), 11,95 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,46 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,27 (дк, J=14,9, 7,8 Гц, 3H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,79.

Стадия-3. Получение метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоксилата (267с).

Соединение 267с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-191 из (E)-метил 3'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2'-фтор-6-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксилата (267b) (1 г, 2,312 ммоль) в THF (20 мл), используя карбонилдиимидазол (750 мг, 4,62 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 90 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом и гексанами] метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоксилата (267с) (560 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,24 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,60 (тд, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (к, J=5,6, 5,1 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,39.

Стадия-4. Получение 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоновой кислоты (267d).

Соединение 267d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (267с) (500 мг, 1,206 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (116 мг, 4,83 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазоле-5-карбоновой кислоты (267d) (509 мг) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,35 (с, 1H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,60 (тд, J=7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,35; МС (ЭСИ-): 399,0 (M-1).

Стадия-5. Получение трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидрокси)метил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)бензилкарбамата (267е).

Соединение 267е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (267d) (500 мг, 1,249 ммоль), используя N-метилморфолин (0,165 мл, 1,499 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформат (0,197 мл, 1,499 ммоль) и NaBH_4 (142 мг, 3,75 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (25 г), элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах 0-100%] трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидрокси)метил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)бензилкарбамата (267е) (420 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,82 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=7,3, 2,2 Гц, 2H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,43 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,14; МС (ЭСИ+): 387,00 (M+1), 409,00 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (267f).

Соединение 267f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидрокси)метил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)бензилкарбамата (267е) (400 мг, 1,035 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (339 мг, 1,294 ммоль), этил 2-(2-гидрокси)фенил)ацетат (23b) (233 мг, 1,294 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 532 мг, 1,449 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 25 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (267f) (550 мг, 97% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=10,8, 7,9, 3,9 Гц, 2H), 7,38 (дт, J=11,5, 8,1 Гц, 2H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,27 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,88.

Стадия-7. Получение этил 2-(2-((7-(3-(амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-

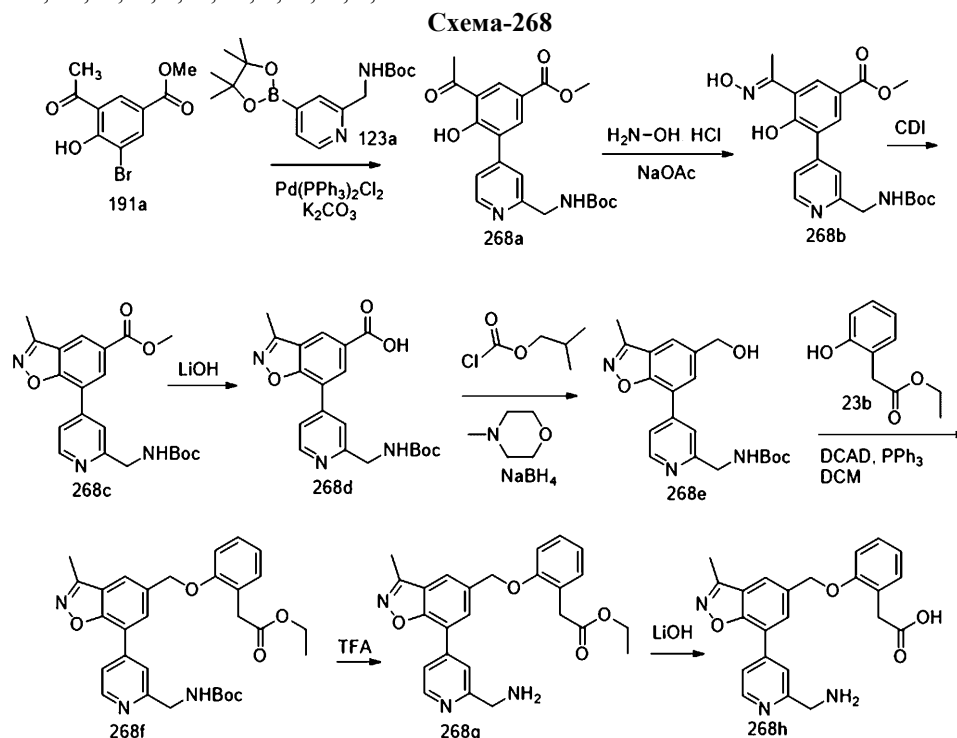
ил)метокси)фенил)ацетата (267g).

Соединение 267g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (267f) (525 мг, 0,957 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,737 мл, 9,57 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (267g) (429 мг, 100% выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 449,1 (M+1).

Стадия-8. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (267h).

Соединение 267h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (267g) (429 мг, 0,957 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (229 мг, 9,57 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (267h) (250 мг, 62% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (тд, J=7,2, 1,6 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,61 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,31; МС (ЭСИ+): 421,1 (M+1), (ЭСИ-): 419,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1,05\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60,47; H, 5,08; Cl, 7,81; N, 5,88; наблюдаемое: C, 60,50; H, 4,78; Cl, 8,10; N, 5,71.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (268h).

Стадия-1. Получение метил 3-ацетил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидроксибензоата (268a).

Соединение 268a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 3-ацетил-5-бром-4-гидроксибензоата (191a) (0,5 г, 1,831 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (123a) (0,734 г, 2,19 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,193 г, 0,275 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,759 г, 5,49 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и в гексанах 0-50%) метил 3-ацетил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидроксибензоата (268a) (406 мг, 1,014 ммоль, 55,4% выход) в виде белой пены;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,43 (с, 1H), 8,57 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 401,00 (M+1).

Стадия-2. Получение (Е)-метил 3-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (268b).

Соединение 268b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-267 из метил 3-ацетил-5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидроксибензоата (268a) (0,4 г, 1,0 ммоль) в метаноле (20 мл), используя гидроксилamina гидрохлорид (278 мг, 4,0 ммоль), ацетат натрия (328 мг, 4,0 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 1 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки (Е)-метил 3-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (268b) (370 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (с, 1H), 12,02 (с, 1H), 8,53 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 4,28 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение метил 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (268c).

Соединение 268c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-191 из (Е)-метил 3-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-гидрокси-5-(1-(гидроксиимино)этил)бензоата (268b) (360 мг, 0,867 ммоль) в THF (10 мл), используя карбонилдиимидазол (703 мг, 4,33 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 90 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом и гексанами] метил 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (268c) (413 мг) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (дд, J=5,1, 0,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 2H), 7,67-7,55 (м, 1H), 4,33 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия-4. Получение 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (268d).

Соединение 268d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоксилата (268c) (400 мг, 1,006 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (96 мг, 4,03 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (268d) (320 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,55 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,08-7,96 (м, 2H), 7,67 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 384,2 (M+1).

Стадия-5. Получение трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (268e).

Соединение 268e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-карбоновой кислоты (268d) (300 мг, 0,782 ммоль), используя N-метилморфолин (0,103 мл, 0,939 ммоль) в THF (10 мл), изобутилхлорформат (0,123 мл, 0,939 ммоль) и NaBH₄ (89 мг, 2,347 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (25 г), элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах 0-100%] трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (268e) (131 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,47 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,71 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,32 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 370,1 (M+1).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-(((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268f).

Соединение 268f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-3-метилбензо[d]изоксазол-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (268e) (125 мг, 0,338 ммоль) в DCM (5 мл), используя трифенилфосфин (111 мг, 0,423 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (76 мг, 0,423 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 174 мг, 0,474 ммоль) в DCM (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-(((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268f) (110 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 1H),

6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,33 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 532,2 (M+1).

Стадия-7. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268g).

Соединение 268g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268f) (110 мг, 0,207 ммоль) в DCM (2 мл), используя TFA (0,159 мл, 2,064 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268g) (90 мг), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

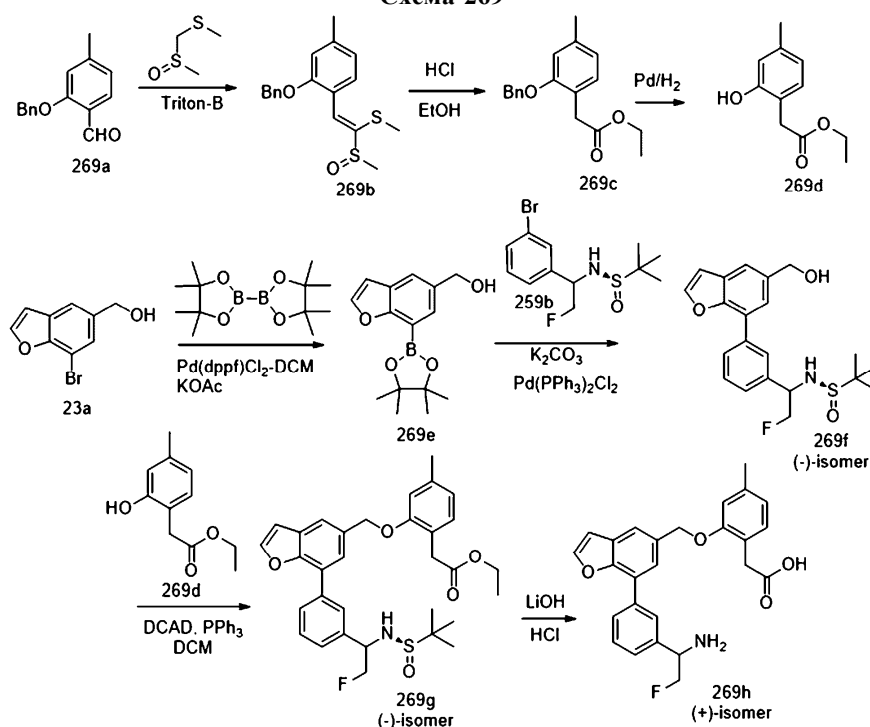
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 (дд, J=5,3, 0,8 Гц, 1H), 8,37 (с, 3H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 8,01 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,35 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 432,20 (M+1).

Стадия-8. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (268h).

Соединение 268h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)ацетата (268g) (89 мг, 0,207 ммоль) в THF/MeOH (2 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (20 мг, 0,828 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-метилбензо[d]изоксазол-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (268h) (50 мг, 60% выход), соль HCL, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (дд, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 8,55 (с, 3H), 8,20 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,64 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 404,1 (M+1), (ЭСИ-): 402,1 (M-1).

Схема-269



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (269h).

Стадия-1. Получение (2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (269b).

Соединение 269b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266, из 2-(бензилокси)-4-метилбензальдегида (269a) (2 г, 8,84 ммоль; CAS № 154478-35-0) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (2,196 г, 17,68 ммоль), тритон-В (40% метанольный раствор) (2,009 мл, 4,42 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали

9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) (E)-(2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (269b) (2,32 г, 79% выход) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,51-7,31 (м, 5H), 7,05 (т, J=1,1 Гц, 1H), 6,88 (дтд, J=8,0, 1,5, 0,7 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)ацетата (269с).

Соединение 269с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из (E)-(2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (269b) (1 г, 3,01 ммоль) в этаноле (10 мл), используя HCl (1,25 М раствор в этаноле, 9,62 мл, 12,03 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетата и метанола в гексанах) этил 2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)ацетата (269с) (511 мг, 60% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,46-7,28 (м, 5H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (т, J=1,1 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 285,1 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (269d).

К раствору этил 2-(2-(бензилокси)-4-метилфенил)ацетата (269с) (500 мг, 1,758 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли Pd/C (187 мг, 0,176 ммоль) и гидрогенизировали (баллон под давлением) в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) с получением этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (269d) (285 мг, 83% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 6,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 6,54 (ддд, J=7,5, 1,8, 0,8 Гц, 1H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269е).

Соединение 269е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанол (23а) (6,5 г, 28,6 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (10,9 г, 42,9 ммоль), ацетат калия (8,43 г, 86 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (2,34 г, 2,86 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (120 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 60%] (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269е) (6,81 г, 87% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,58 (дт, J=5,8, 0,7 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H).

Стадия-5. Получение (-)-(R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (269f).

Соединение 269f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269е) (3 г, 10,94 ммоль) в диоксане (40 мл), используя (-)-(S)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (259b) (4,23 г, 13,13 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (PdCl₂(PPh₃)₂) (1,152 г, 1,642 ммоль) и раствор K₂CO₃ (4,54 г, 32,8 ммоль) в воде (8 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесь этилацетата и метанола в гексанах) (-)-(R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (269f) (2,8 г, 66% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (ддд, J=5,5, 3,7, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 3H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,28 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,71-4,62 (м, 4H), 4,51 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,14 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 412,1 (M+Na), (ЭСИ-): 388,1 (M-1); оптическое вращение [α]_D = -1,10 (с=0,95, MeOH).

Стадия-6. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (269g).

Соединение 269g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (-)-(R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (269f) (400 мг, 1,027 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (337 мг, 1,284 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (249 мг, 1,284 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 528 мг, 1,438 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (269g) (340 мг, 59% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (тд, J=4,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,12-7,02 (м, 2H), 7,01-6,88 (м, 1H), 6,78-

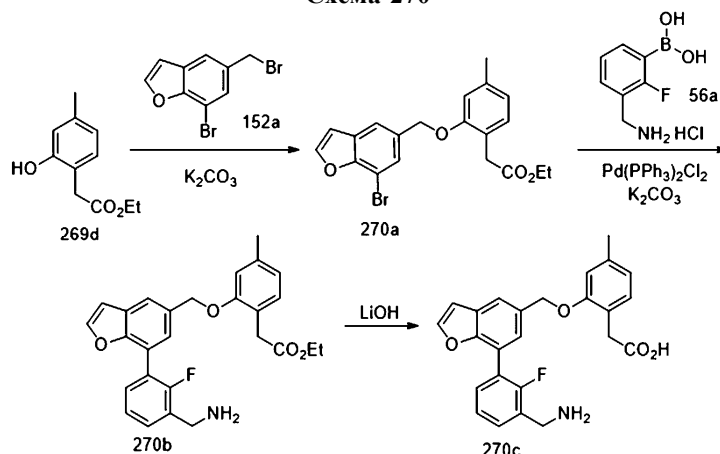
6,66 (м, 1H), 6,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,52 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,13 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 566,2 (M+1), 568,2 (M+Na), (ЭСИ-): 564,2 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -2,29$ (с=0,18, MeOH).

Стадия-7. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (269h).

К перемешиваемому раствору (-)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (269g) (331 мг, 0,585 ммоль) в THF (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (70,1 мг, 2,93 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических растворителей, суспендировали в смеси 1:1 THF:вода (10 мл), добавляли HCl (3N в воде) (2,93 мл, 8,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления органических растворителей. Смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 50 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) с получением (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (269h) (25 мг, 10% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,94-4,83 (м, 1H), 4,77 (к, J=3,8 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 434,1 (M+1), (ЭСИ-): 432,1 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +15,69$ (с=0,26, MeOH).

Схема-270



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (270с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270а).

Соединение 270а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(4-метилфенил)бензофурана (152а) (0,6 г, 2,069 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (0,442 г, 2,276 ммоль), K₂CO₃ (0,858 г, 6,21 ммоль) в ацетоне (10 мл) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO₂, 40 г, элюировали EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270а) (628 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,73 (дд, J=7,4, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 403,00; 405,00 (M, M+2).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270b).

Соединение 270b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270а) (600 мг, 1,488 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (489 мг, 2,381 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (157 мг, 0,223 ммоль) и карбонат калия (617 мг, 4,46 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270b) (565 мг, 85% выход) в виде бесцветного сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67-7,54 (м, 1H), 7,45

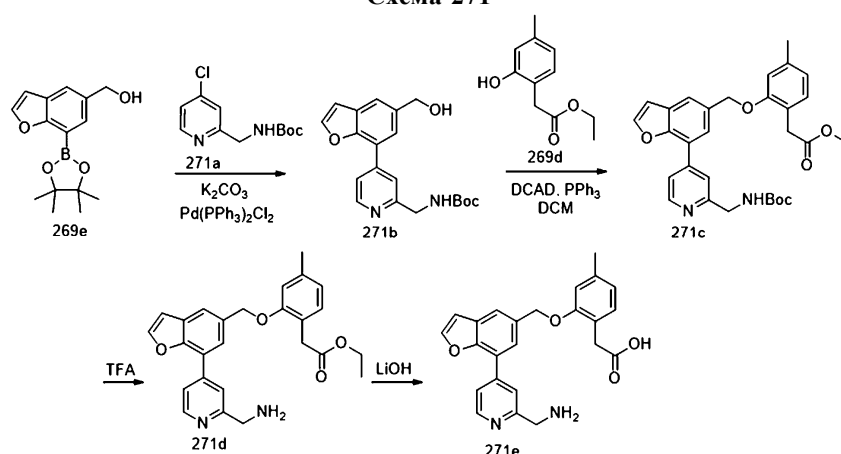
(тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,93 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,75; МС (ЭСИ+): 448,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (270с).

Соединение 270с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (270b) (550 мг, 1,229 ммоль) в MeOH (10 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (118 мг, 4,92 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (270с) (187 мг, 36% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (тд, J=7,2, 2,8 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,38; МС (ЭСИ+): 420,1 (M+1), (ЭСИ-): 418,1 (M-1).

Схема-271



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (271e).

Стадия-1. Получение трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (271b).

Соединение 271b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269e) (0,5 г, 1,824 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил ((4-хлорпиридин-2-ил)метил)карбамат (271a) (0,531 г, 2,189 ммоль; CAS №96628-86-3), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0,192 г, 0,274 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,756 г, 5,47 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (271b) (313 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,68-8,55 (м, 1H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,31 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 355,1 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271c).

Соединение 271c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (271b) ((330 мг, 0,931 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (305 мг, 1,164 ммоль), этил 2-(2-(гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (226 мг, 1,164 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 479 мг, 1,304 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271c) (450 мг, 91% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 531,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271d).

Соединение 271d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271с) (450 мг, 0,848 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (1,307 мл, 16,96 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271d) (189 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества;

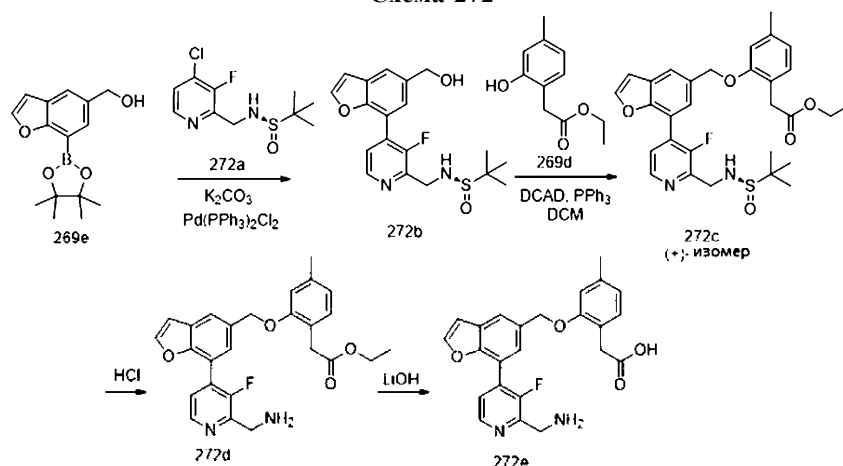
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-7,97 (м, 1H), 7,92 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ(+)): 431,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (271e).

Соединение 271e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (271d) (185 мг, 0,430 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (41 мг, 1,719 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (271e) (84 мг, 49% выход), хлороводородной соли, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 3H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,32 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 403,1 (M+1), (ЭСИ-): 401,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₂N₂O₄·1,75HCl·1,75H₂O: C, 57,91; H, 5,52; Cl, 12,46; N, 5,63; наблюдаемое: C, 57,83; H, 5,28; Cl, 12,81; N, 5,70.

Схема-272



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (272e).

Стадия-1. Получение (R)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (272b).

Соединение 272b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269e) (0,5 г, 1,824 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (-)-(R)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (272a) (0,579 г, 2,189 ммоль; полученный в соответствии с процедурой, описанной на схеме-220 для соединения 220с из соединения 220а, используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,192 г, 0,274 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,756 г, 5,47 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) (R)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (272b) (435 мг, 63% выход) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (дд, J=4,9, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=5,6, 4,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,72-4,54 (м, 2H), 4,40 (дд, J=5,7, 2,1 Гц, 2H), 1,11 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,15; МС (ЭСИ+): 377,2 (M+1).

Стадия-2. Получение (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-

фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272с).

Соединение 272с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (R)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (272b) (430 мг, 1,142 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (374 мг, 1,428 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (277 мг, 1,428 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 587 мг, 1,599 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272с) (300 мг, 48% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,48-4,35 (м, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -127,99; МС (ЭСИ+): 553,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +17,14 (с=0,11, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272d).

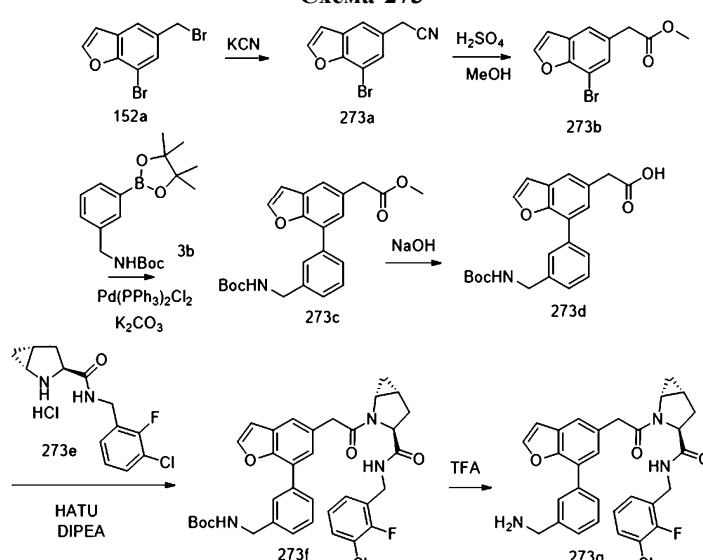
К перемешиваемому раствору (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272с) (300 мг, 0,543 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,543 мл, 1,628 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272d) (263 мг, 0,543 ммоль, 100% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества, которое использовали как есть без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 449,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (272e).

Соединение 272e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (272d) (260 мг, 0,536 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (51 мг, 2,145 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (272e) (200 мг, 89%), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,58 (т, J=6,1 Гц, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,44-4,33 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,36; МС (ЭСИ+): 421,10 (M+1), (ЭСИ-): 419,10 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₁FN₂O₄·1,0HCl·1,5H₂O: C, 59,57; H, 5,21; N, 5,79; Cl, 7,33; наблюдаемое: C, 59,41; H, 5,09; N, 5,77; Cl, 7,54.

Схема-273



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксимида (273g).

Стадия-1. Получение 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетонитрила (273a).

К перемешиваемому раствору 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2 г, 6,90 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли цианид калия (0,431 г, 6,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с получением чистого 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетонитрила (273a) (845 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (дт, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=1,7, 0,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,14 (д, J=0,7 Гц, 2H).

Стадия-2. Получение метил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (273b).

К перемешиваемому раствору 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетонитрила (273a) (800 мг, 3,39 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли конц. серную кислоту (1,806 мл, 33,9 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления метанола. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с получением метил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (273b) (410 мг, 45% выход) в виде светло-коричневого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (с, 3H).

Стадия-3. Получение метил 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (273c).

Соединение 273c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (273b) (400 мг, 1,486 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (594 мг, 1,784 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (157 мг, 0,223 ммоль) и раствор K_2CO_3 (616 мг, 4,46 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 7 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%) метил 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (273c) (470 мг, 80% выход) в виде бесцветного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-4. Получение 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d).

Соединение 273d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (273c) (460 мг, 1,163 ммоль) в THF (5 мл) MeOH (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (140 мг, 3,49 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d) (340 мг, 77% выход) в виде густого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=9,6, 1,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (дт, J=7,6, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 7,37 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-5. Получение трет-бутил 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (273f).

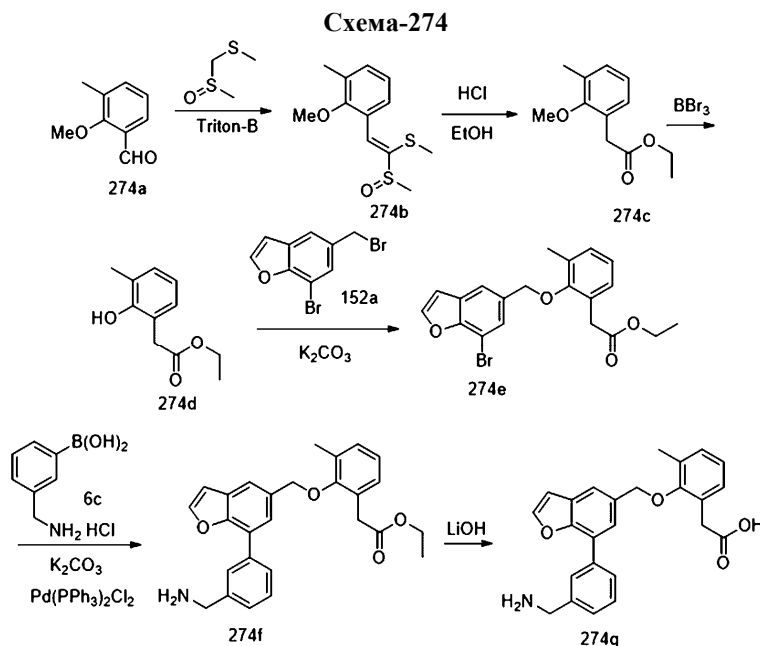
Соединение 273f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d) (200 мг, 0,524 ммоль) в DMF (4 мл), используя гидрохлорид (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид (273e) (200 мг, 0,655 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Wiles, Jason Allan et al.; в междунар. заявке PCT, 2017035349, 02 марта 2017 г.), DIPEA (0,365 мл, 2,097 ммоль) и NATU (299 мг, 0,787 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали от 0 до 100% EtOAc/MeOH=9:1 в гексане] трет-бутил 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (273f) (410 мг) в виде прозрачного сиропа. МС (ЭСИ+): 532,2 (M+), (ЭСИ-): 631,2 (M-1).

Стадия-6. Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (273g).

Соединение 273g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-2-ил)-2-

оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (273f) (410 мг, 0,649 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид (273g) (210 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,88 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,47 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,34 (к, J=8,1, 7,0 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=9,1, 4,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,07-3,92 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 1H), 2,30-2,01 (м, 2H), 1,77 (п, J=6,8 Гц, 1H), 0,93 (дт, J=9,1, 5,3 Гц, 1H), 0,50 (дд, J=5,2, 2,4 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,77; МС (ЭСИ+): 532,10; 534,10 (M+1), (ЭСИ-): 530,20, 532,20 (M-1); расчет анализа для C₃₀H₂₇ClFN₃O₃·HCl·1,25H₂O: C, 60,97; H, 5,20; Cl, 12,00; N, 7,11; наблюдаемое: C, 60,91; H, 5,01; Cl, 11,81; N, 7,04.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (274g).

Стадия-1. Получение (2-(2-метокси-3-метилфенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (274b).

Соединение 274b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-метокси-3-метилбензальдегида (274a) (5 г, 33,3 ммоль) в THF (50 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (6,62 г, 53,3 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (7,57 мл, 16,65 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-метокси-3-метилфенил)ацетата (274c) (2,65 г, 38% выход) в виде густого сиропа;

Стадия-2. Получение этил 2-(2-метокси-3-метилфенил)ацетата (274c).

Соединение 274c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из (2-(2-метокси-3-метилфенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (274b) (8,54 г, 33,3 ммоль) в этаноле (100 мл), используя конц. HCl (13,88 мл, 167 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-метокси-3-метилфенил)ацетата (274c) (2,65 г, 38% выход) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16-7,03 (м, 2H), 6,97 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,08 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 231,1 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетата (274d).

Соединение 274d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257, из этил 2-(2-метокси-3-метилфенил)ацетата (274c) (2,6 г, 12,48 ммоль) в дихлорметане (30 мл), используя трибромид бора (4,72 мл, 49,9 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетата (274d) (0,6 г, 25% выход) в виде прозрачного сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 6,68 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274e).

Соединение 274e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-

бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (0,411 г, 1,416 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетата (274d) (0,275 г, 1,416 ммоль), K_2CO_3 (0,587 г, 4,25 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO_2 , 40 г, элюировали EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274e) (465 мг, 81% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,22-7,08 (м, 3H), 7,03 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,10 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 403,00; 405,00 (М, М+2); 425,0; 427,0 (М+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274f).

Соединение 274f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274e) (450 мг, 1,116 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (335 мг, 1,785 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (117 мг, 0,167 ммоль) и раствор K_2CO_3 (463 мг, 3,35 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере N_2 при $100^\circ C$ в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274f) (242 мг, 51% выход) в виде бесцветного сиропа;

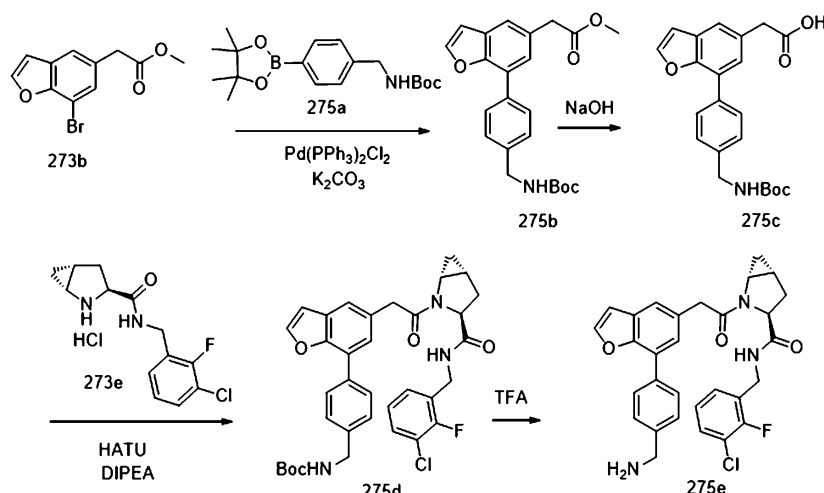
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (дт, $J=7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,98 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,2 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (274g).

Соединение 274g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (274f) (245 мг, 0,570 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор гидроксида лития (55 мг, 2,282 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (274g) (225 мг, 90% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,92 (дт, $J=6,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,20 (М+1), (ЭСИ-): 400,10 (М-1); расчет анализа для $C_{25}H_{23}NO_4 \cdot HCl$; C, 68,57; H, 5,52; Cl, 8,10; N, 3,20; наблюдаемое C, 68,40; H, 5,51; Cl, 7,97; N, 3,25.

Схема-275



Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (275e).

Стадия-1. Получение метил 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (275b).

Соединение 275b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил

2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (273b) (200 мг, 0,743 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (275a) (297 мг, 0,892 ммоль; CAS №330794-35-9), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (78 мг, 0,111 ммоль) и раствор K_2CO_3 (308 мг, 2,230 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 7 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 100%) метил 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (275b) (140 мг, 48% выход) в виде бесцветного сиропа; МС (ЭСИ+): 418,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (275c).

Соединение 275c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетата (275b) (140 мг, 0,354 ммоль) в THF (5 мл) MeOH (5 мл), используя раствор гидроксида натрия (42 мг, 1,062 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (275c) (132 мг, 98% выход) в виде густого сиропа; МС (ЭСИ+): 404,1 (M+Na), (ЭСИ-) 380,1 (M-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (275d).

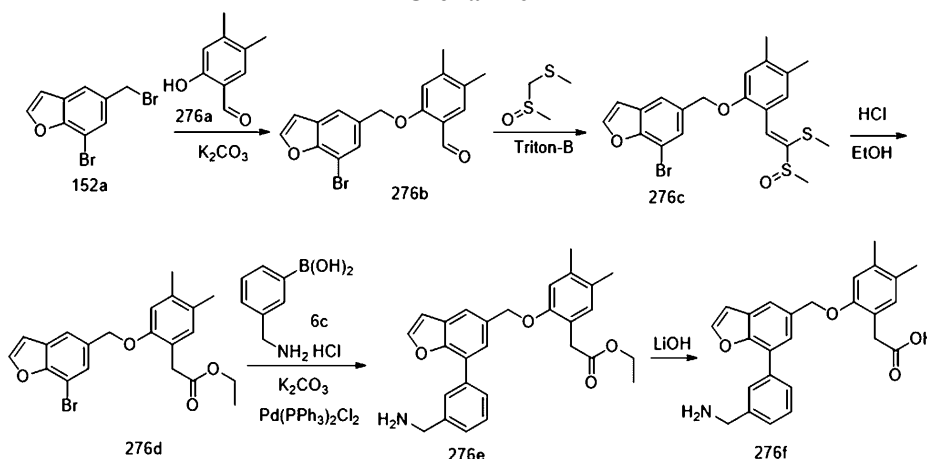
Соединение 275d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(7-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (275c) (132 мг, 0,346 ммоль) в DMF (4 мл), используя гидрохлорид (1R,3S,5R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид (273e) (132 мг, 0,433 ммоль), DIPEA (0,241 мл, 1,384 ммоль) и NATU (197 мг, 0,519 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали от 0 до 100% EtOAc/MeOH=9:1 в гексане] трет-бутил 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (275d) (160 мг, 73% выход) в виде прозрачного сиропа; МС (ЭСИ+): 654,2, 655,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (275e).

Соединение 275e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (275d) (150 мг, 0,237 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,183 мл, 2,375 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксамид (275e) (65 мг, 0,122 ммоль, 51,4% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,1, 5,0 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,00 (д, J=9,1 Гц, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,09 (дт, J=12,9, 5,9 Гц, 1H), 1,77 (с, 1H), 0,92 (дт, J=9,3, 5,3 Гц, 1H), 0,50 (с, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,79; МС (ЭСИ+): 532,3, 533,0, (ЭСИ-): 530,2, 532,0 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 59,17; H, 5,38; Cl, 11,64; N, 6,90; наблюдаемое: C, 58,96; H, 4,99; Cl, 11,54; N, 7,30.

Схема-276



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной

кислоты (276f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилбензальдегида (276b).

Соединение 276b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,931 г, 6,66 ммоль), используя 2-гидрокси-4,5-диметилбензальдегида (276a) (1 г, 6,66 ммоль), K_2CO_3 (2,76 г, 19,98 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO_2 , 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилбензальдегида (276b) (1,96 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 381,00, 383,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((4,5-диметил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофуран (276с).

Соединение 276с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилбензальдегида (276b) (1,9 г, 5,29 ммоль) в THF (40 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,051 г, 8,46 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (1,202 мл, 2,64 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO_2 , 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 7-бром-5-((4,5-диметил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофурана (276с) (1,62 г, 66% выход) в виде желтого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 465,0; 467,0 (M, M+2).

Стадия-3. Получение этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276d).

Соединение 276d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((4,5-диметил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофурана (276с) (1,6 г, 3,44 ммоль) в этаноле (50 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 3,44 мл, 13,75 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276d) (1,2 г, 84% выход) в виде прозрачного сиропа;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276е).

Соединение 276е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276d) (403 мг, 0,966 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (290 мг, 1,545 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (102 мг, 0,145 ммоль) и раствор K_2CO_3 (400 мг, 2,90 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276е) (315 мг, 74% выход) в виде бесцветного сиропа;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (тд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 444,2 (M+1), 442,18 (M-1).

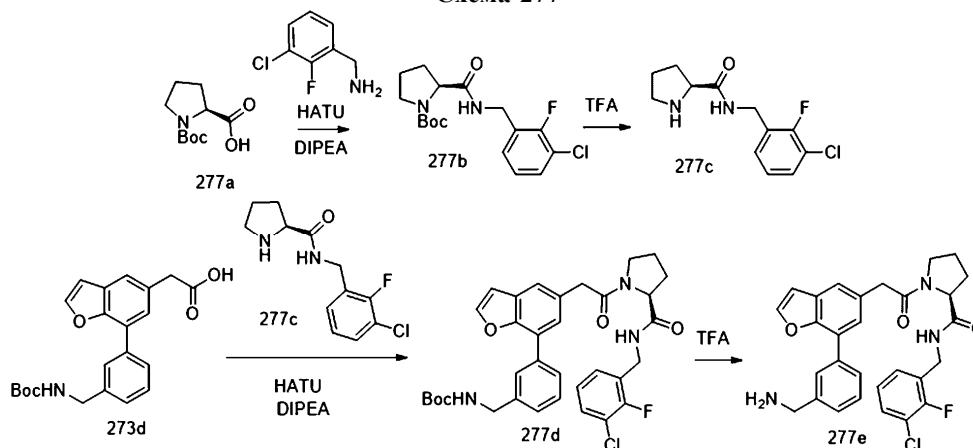
Стадия-5. Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (276f).

Соединение 276f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276е) (300 мг, 0,676 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор гидроксида лития (65 мг, 2,71 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (276f) (150 мг, 53% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (с, 3H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (тд, J=4,5, 1,7

Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,20 (M+1), (ЭСИ-): 414,2 (M-1), ВЭЖХ t=2,42 мин, (97,03%); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0,75H₂O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; наблюдаемое: C, 67,17; H, 5,77; Cl, 7,58; N, 3,03.

Схема-277



Получение (S)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277e).

Стадия-1. Получение (S)-трет-бутил 2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (277b).

Соединение 277b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (277a) (3 г, 13,94 ммоль) и (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (1,927 мл, 15,33 ммоль) в DMF (40 мл), используя HATU (7,95 г, 20,91 ммоль) и DIPEA (9,71 мл, 55,8 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0 до 50% DMA 80 в DCM) (S)-трет-бутил 2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (277b) (4,08 г, 82% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53-8,36 (м, 1H), 7,52-7,41 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,23-7,09 (м, 1H), 4,46-4,21 (м, 2H), 4,17-4,03 (м, 1H), 3,45-3,22 (м, 2H), 2,23-2,02 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 3H), 1,40 и 1,25 (2с, 9H).

Стадия-2. Получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277c).

Соединение 277c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (277b) (4 г, 11,21 ммоль) в DCM (40 мл), используя TFA (8,64 мл, 112 ммоль).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 50% MeOH в DCM) (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277c) (2,0 г, 7,79 ммоль, 69,5% выход) в виде коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=8,9, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (ддд, J=8,4, 6,8, 1,8 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 4,42 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,30-3,09 (м, 3H), 2,38-2,20 (м, 1H), 1,99-1,73 (м, 3H).

Стадия-3. Получение (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (277d).

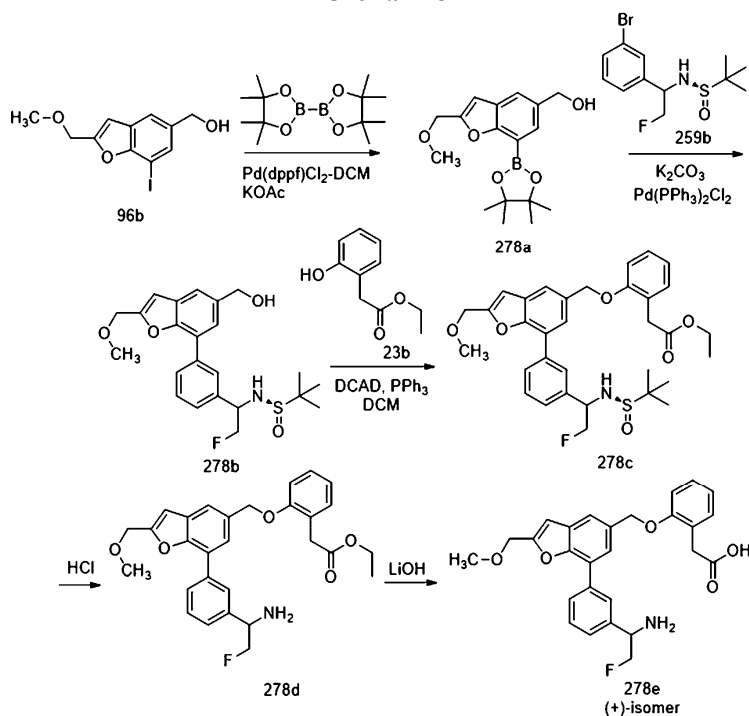
Соединение 277d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d) (200 мг, 0,524 ммоль) в DMF (4 мл), используя (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277c) (243 мг, 0,655 ммоль), DIPEA (0,365 мл, 2,097 ммоль) и HATU (299 мг, 0,787 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали от 0 до 100% EtOAc/MeOH=9:1 в гексане] (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (277d) (375 мг) в виде прозрачного сиропа; МС (ЭСИ+): 642,2, 644,2 (M+Na), (ЭСИ-): 618,2, 620,2 (M, M-2).

Стадия-4. Получение (S)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277e).

Соединение 277e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (277d) (375 мг, 0,605 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,466 мл, 6,05 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-1-(2-(7-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277e) (142 мг, 45% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 520,1 (M+1), (ЭСИ-): 518,2 (M-1).

Схема-278



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (278e).

Стадия-1. Получение (2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (278a).

Соединение 278a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2 г, 6,29 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (2,395 г, 9,43 ммоль), ацетат калия (1,851 г, 18,86 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,770 г, 0,943 ммоль) в безводном диоксане (35 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 43 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (120 г), элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] (2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (278a) (1,32 г) в виде коричневой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (д, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,20 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,7, 0,7 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Стадия-2. Получение (R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (278b).

Соединение 278b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (278a) (0,5 г, 1,571 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (-)-(R)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (259b) (0,608 г, 1,886 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,165 г, 0,236 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,652 г, 4,71 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах) (R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (278b) (200 мг, 29% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 7,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,27 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,51 (д, J=6,2 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,14 (с, 9H); МС (ЭСИ+) 456,1 (M+Na), (ЭСИ-) 432,2 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278c).

Соединение 278c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (278b) (200 мг, 0,461 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (151 мг, 0,577

ммоль), этил 2-(2-(гидроксифенил)ацетат (23b) (104 мг, 0,577 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 237 мг, 0,646 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278с) (425 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 596,2 (M+1), 618,2 (M+Na).

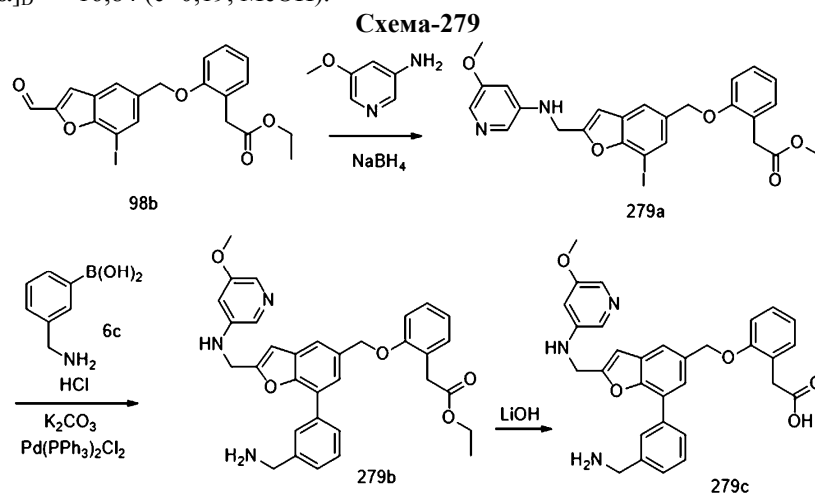
Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278d).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278с) (400 мг, 0,671 ммоль) в THF (10 мл) и этаноле (2 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,895 мл, 2,69 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель) с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278d) (40 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 492,2 (M+1).

Стадия-5. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (278е).

Соединение 278е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (278d) (40 мг, 0,081 ммоль) в THF/MeOH (2,5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (6 мг, 0,244 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (278е) (18 мг, 0,039 ммоль, 47,7% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02-7,99 (м, 1H), 7,96 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,55 (м, 3H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,94-4,71 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,32 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 464,20 (M+1), (ЭСИ-): 462,20 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +16,84$ (с=0,19, MeOH).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (279с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279а).

К перемешиваемой суспензии этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (400 мг, 0,862 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 5-метоксипиридин-3-амин (118 мг, 0,948 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до комнатной температуры, добавляли борогидрид натрия (65,2 мг, 1,723 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Слой этилацетата промывали водой (2×25 мл), соевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279а) (290 мг, 59% выход) в виде вязкого материала;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H),

7,53 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,67-6,56 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,53 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,09-3,91 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 573,1 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279b).

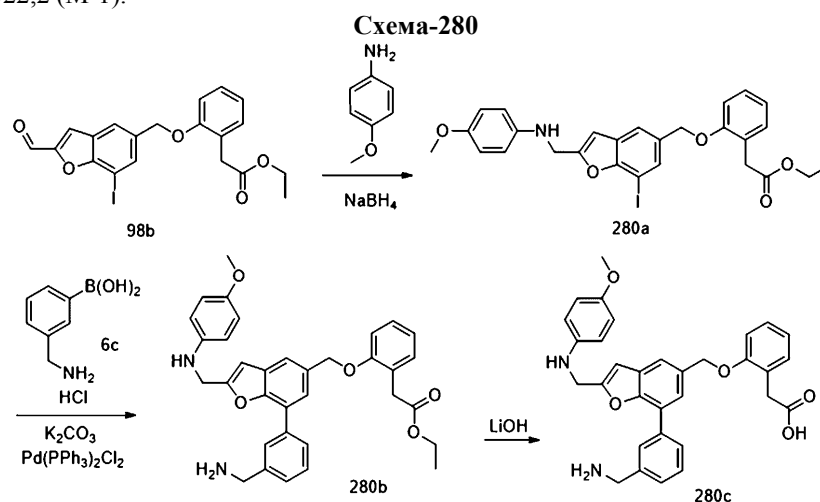
Соединение 279b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279a) (290 мг, 0,507 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (152 мг, 0,811 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (53,3 мг, 0,076 ммоль) и раствор K₂CO₃ (210 мг, 1,52 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали АСН в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279b) (210 мг, 75% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=4,5, 2,1 Гц, 2H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,65 (т, J=2,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (279с).

Соединение 279с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (279b) (210 мг, 0,381 ммоль) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (37 мг, 1,523 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((5-метоксипиридин-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (279с) (155 мг, 78% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,53 (с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,6, 3,6, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,1, 6,5 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,93-6,85(м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,13 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 524,20 (M+1), (ЭСИ-): 522,2 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (280с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (280а).

Соединение 280а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (400 мг, 0,862 ммоль) в этаноле (10 мл), используя 4-метоксианилин (118 мг, 0,948 ммоль) и борогидрид натрия (130 мг, 3,45 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((7-иодо-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата

(280a) (255 мг, 52% выход) в виде коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,05 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,74-6,68 (м, 2H), 6,68-6,61 (м, 2H), 5,90 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,41 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (280b).

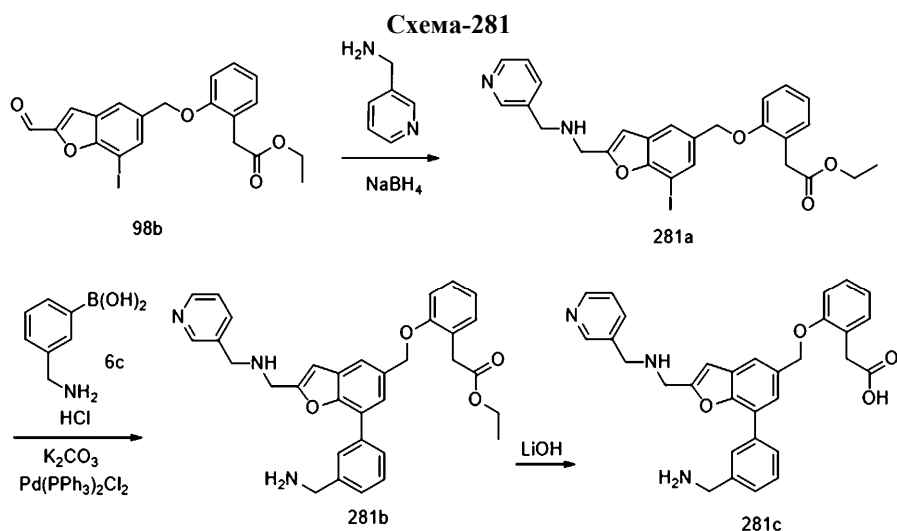
Соединение 280b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (280a) (250 мг, 0,438 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (131 мг, 0,700 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (46,1 мг, 0,066 ммоль) и раствор K₂CO₃ (181 мг, 1,313 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (280b) (155 мг, 64% выход) в виде бесцветной липкой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,76-6,68 (м, 2H), 6,71-6,61 (м, 2H), 5,85 (т, J=6,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,41 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 552,2 (M+1), 573,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (280с).

Соединение 280с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (280b) (150 мг, 0,272 ммоль) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (26 мг, 1,09 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((4-метоксифенил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (280с) (110 мг, 77% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44-8,33 (м, 3H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99-6,76 (м, 5H), 5,23 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 523,20 (M+1), (ЭСИ-): 521,3 (M-1); расчет анализа для C₃₂H₃₀N₂O₅·1,75HCl·2H₂O; C, 61,75; H, 5,79; Cl, 9,97; N, 4,50; наблюдаемое; C, 61,68; H, 5,48; Cl, 9,96; N, 4,62.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (281с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281a).

Соединение 281a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из этил 2-(2-(2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (400 мг, 0,862 ммоль) в этаноле (10 мл), используя пиридин-3-илметанамин (102 мг, 0,948 ммоль) и боргидрид натрия (130 мг, 3,45 ммоль).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((7-иодо-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281a) (190 мг, 40% выход) в виде липкого материала;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (дд, $J=2,3$, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (дд, $J=4,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (дт, $J=7,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,34 (ддд, $J=7,8$, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,93 (с, 1H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 557,1 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281b).

Соединение 281b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281a) (190 мг, 0,341 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (102 мг, 0,546 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (36 мг, 0,051 ммоль) и раствор K_2CO_3 (142 мг, 1,024 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281b) (124 мг, 68% выход) в виде бесцветной липкой смолы;

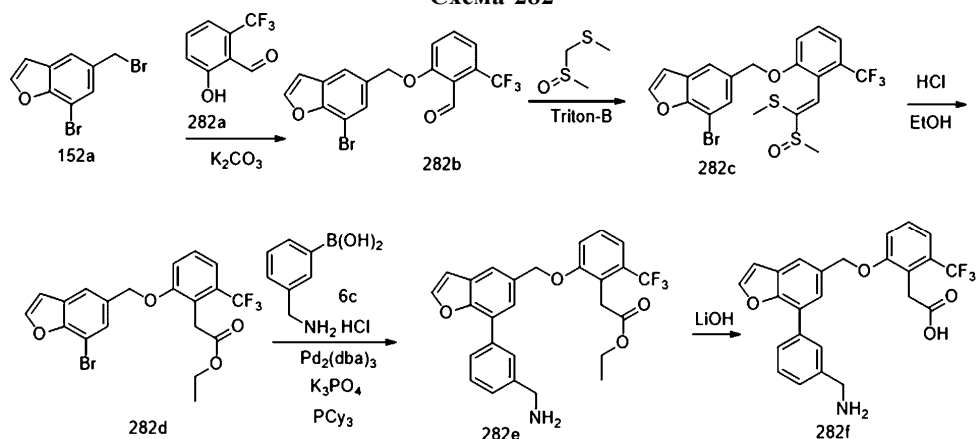
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (дд, $J=2,3$, 0,9 Гц, 1H), 8,44 (дд, $J=4,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,61 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,33 (ддд, $J=7,8$, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,82 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,80 (д, $J=3,1$ Гц, 4H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 536,2 (M+1), 558,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (281с).

Соединение 281с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (281b) (120 мг, 0,224 ммоль) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (22 мг, 0,896 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (281с) (55 мг, 49% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67-10,46 (м, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,81 (дд, $J=5,4$, 1,5 Гц, 1H), 8,58 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 8,27 (с, 1H), 7,97 (дт, $J=7,0$, 1,9 Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,0$, 5,3 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,61-7,47 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 508,20 (M+1), (ЭСИ-): 506,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: С, 54,75; Н, 5,78; Cl, 15,64; N, 6,18; наблюдаемое; С, 54,66; Н, 5,50; Cl, 15,72; N, 6,09.

Схема-282



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (282f).

Стадия-1. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (282b).

Соединение 282b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (0,6613 г, 2,281 ммоль), используя 2-гидрокси-6-(трифторметил)бензальдегида (282a) (0,434 г, 2,281 ммоль), K_2CO_3 (0,946 г, 6,84 ммоль) в DMF (7,5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки

и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (282b) (150 мг, 16% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16-8,05 (м, 2H), 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-3-(трифторметил)феноксид)метил)бензофуран (282c).

Соединение 282c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (282b) (145 мг, 0,363 ммоль) в THF (40 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (72,2 мг, 0,581 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (0,083 мл, 0,182 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-100% EtOAc в гексане) 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-3-(трифторметил)феноксид)метил)бензофурана (282c) (105 мг, 57% выход);

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,93 (д, J=1,7 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -59,48.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282d).

Соединение 282d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-3-(трифторметил)феноксид)метил)бензофурана (282c) (100 мг, 0,198 ммоль) в этаноле (10 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,247 мл, 0,989 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали от 0 до 100% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282d) (37 мг, 41% выход);

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72-7,61 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -59,01.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282e).

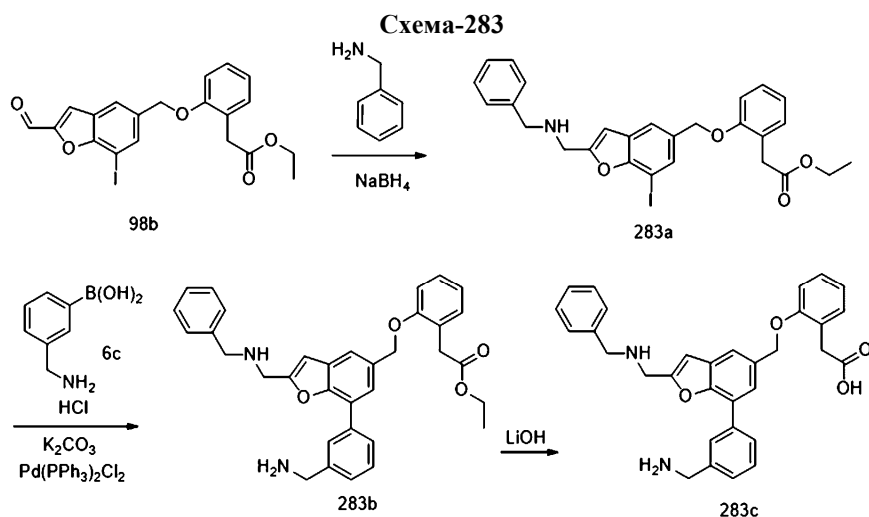
Соединение 282e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282d) ((35 мг, 0,077 ммоль) в диоксане (2 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (17,33 мг, 0,115 ммоль), трикалийфосфат (1,3 M, 0,177 мл, 0,230 ммоль), трициклогексилфосфин (6,44 мг, 0,023 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (7 мг, 7,65 мкмоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 45 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (4 г), элюировали от 0 до 100% DMA80 в DCM] этил 2-(2-((3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282e) (22 мг, 59% выход);

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,90-7,81 (м, 1H), 7,78 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=6,6, 2,0 Гц, 2H), 7,61 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,55-7,43 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 1H), 7,25 (тд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=15,6, 2,2 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -60,20. MS (ЭСИ+): 484,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (282f).

Соединение 282f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)ацетата (282e) (20 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (1 мл), THF (1 мл), используя раствор гидроксида лития (4 мг, 0,165 ммоль) в воде (0,2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (15 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (282f) (11 мг, 58% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,58 (с, 1H), 8,54 (с, 3H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,57 (м, 5H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,83 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,91; MS (ЭСИ+): 456,1 (M+1), (ЭСИ-): 454,1 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (283с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-((бензиламино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283а).

Соединение 283а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (400 мг, 0,862 ммоль) в DCM (10 мл), используя бензиламин (0,104 мл, 0,948 ммоль) и борогидрид натрия (65 мг, 1,723 ммоль) в этаноле (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(2-((2-((бензиламино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283а) (334 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,68 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,27-7,18 (м, 3H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 556,1 (M+1), 578,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283b).

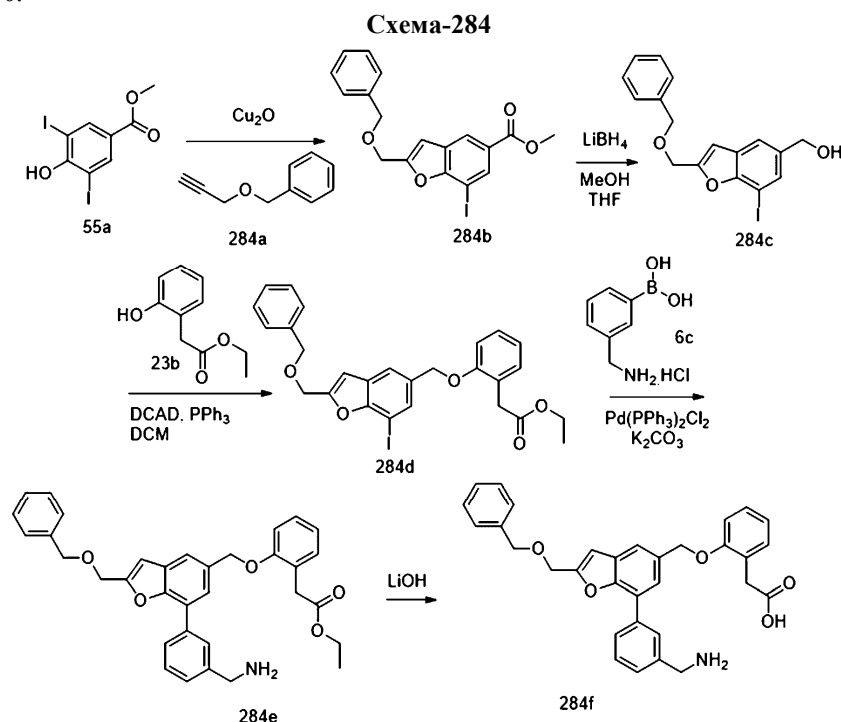
Соединение 283b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((бензиламино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283а) (322 мг, 0,580 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (174 мг, 0,928 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (61,0 мг, 0,087 ммоль) и раствор K₂CO₃ (240 мг, 1,739 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283b) (210 мг, 68% выход) в виде бесцветной липкой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,41-7,27 (м, 6H), 7,27-7,18 (м, 3H), 7,11 (дд, $J=8,3$, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,94 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 535,3 (M+1), (ЭСИ-): 557,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (283с).

Соединение 283с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (283b) (200 мг, 0,374 ммоль) в THF/MeOH (10:4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (36 мг, 1,496 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензиламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (283с) (145 мг, 77% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 10,07 (с, 2H), 8,51 (с, 3H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 3H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,42 (дд, $J=5,0$, 1,9 Гц, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 507,20 (M+1), (ЭСИ-): 505,30 (M-1); расчет анализа для C₃₂H₃₀N₂O₄·2HCl·2H₂O: C, 62,44; H, 5,90; Cl, 11,52; N, 4,55; наблюдаемое: C, 62,61; H, 5,70;



Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (284f).

Стадия-1. Получение метил 2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (284b).

Соединение 284b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-дииодобензоата (55a) (2 г, 4,95 ммоль) в пиридине (8 мл), используя ((проп-2-ин-1-илокси)метил)бензол (284a) (0,724 ммоль, 4,95 ммоль), оксид меди(I) (0,354 г, 2,476 ммоль) при нагревании при 50°C в течение 18 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] метил 2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (284b) (1,481 г, 71% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 4H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,21 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,71 (д, J=0,7 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (284c).

Соединение 284c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-карбоксилата (284b) (1 г, 2,368 ммоль) в THF (20 мл), используя LiBH₄ (2,072 мл, 8,29 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (0,335 мл, 8,29 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане] (2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (284c) (900 мг, 96% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69-7,62 (м, 1H), 7,55 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 5H), 7,06 (с, 1H), 5,28 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,68-4,65 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,54 (дт, J=5,9, 0,7 Гц, 2H).

Стадия-3. Получение этил 2-((2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284d).

Соединение 284d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (284c) (600 мг, 1,522 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (479 мг, 1,826 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (274 мг, 1,522 ммоль) и бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 754 мг, 2,055 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-((2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284d) (358 мг, 42% выход) в виде прозрачного сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,43-7,17 (м, 7H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 579,0 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284e).

Соединение 284e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((2-((бензилокси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284d) (350 мг, 0,629 ммоль) в

диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (118 мг, 0,629 ммоль), раствор K_2CO_3 (261 мг, 1,887 ммоль) в воде (2 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (66 мг, 0,094 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284е) (185 мг, 55% выход) в виде липкого материала;

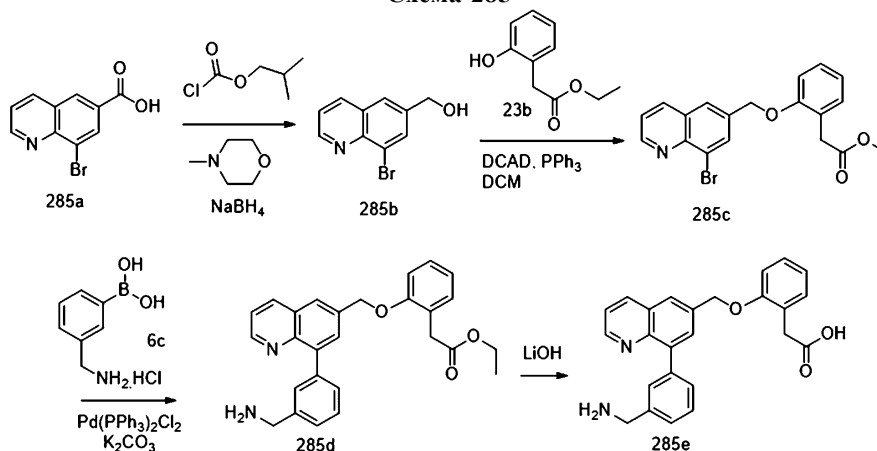
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 4H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 536,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (284f).

Соединение 284f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (284е) (180 мг, 0,336 ммоль) в MeOH/THF (2/10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24 мг, 1,008 ммоль) в воде (2,0 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензилокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (284f) (29 мг, 17% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74-8,02 (м, 3H), 7,94 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,36 (д, J=4,4 Гц, 4H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 508,20 (M+1), (ЭСИ-) 506,20 (M-1); Расчет анализа для $C_{32}H_{29}NO_5 \cdot 1,2HCl \cdot 1,5H_2O$: С, С, 66,45; Н, 5,79; Cl, 7,36; N, 2,42; наблюдаемое, С, 66,80; Н, 5,76; Cl, 7,00; N, 2,46.

Схема-285



Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (285е).

Стадия-1. Получение (8-бромхинолин-6-ил)метанола (285b).

Соединение 285b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 8-бромхинолин-6-карбоновой кислоты (285а) (1 г, 3,97 ммоль; CAS №791632-21-8), используя N-метилморфолин (0,523 мл, 4,76 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформат (0,625 мл, 4,76 ммоль) и $NaBH_4$ (0,450 г, 11,90 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки (8-бромхинолин-6-ил)метанола (285b) (660 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (к, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 5,52 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дт, J=5,8, 0,7 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 240,0; 238,0 (M, M+2).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((8-бромхинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285с).

Соединение 285с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (8-бромхинолин-6-ил)метанола (285b) (650 мг, 2,73 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (859 мг, 3,28 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (541 мг, 3,0 ммоль) и бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1353 мг, 3,69 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((8-бромхинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285с) (690 мг, 63% выход) в виде прозрачного сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285d).

Соединение 285d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((8-бромхинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285с) (680 мг, 1,699 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (509 мг, 2,72 ммоль), раствор K₂CO₃ (704 мг, 5,10 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (179 мг, 0,255 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 8 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285d) (290 мг, 40% выход) в виде бесцветного сиропа;

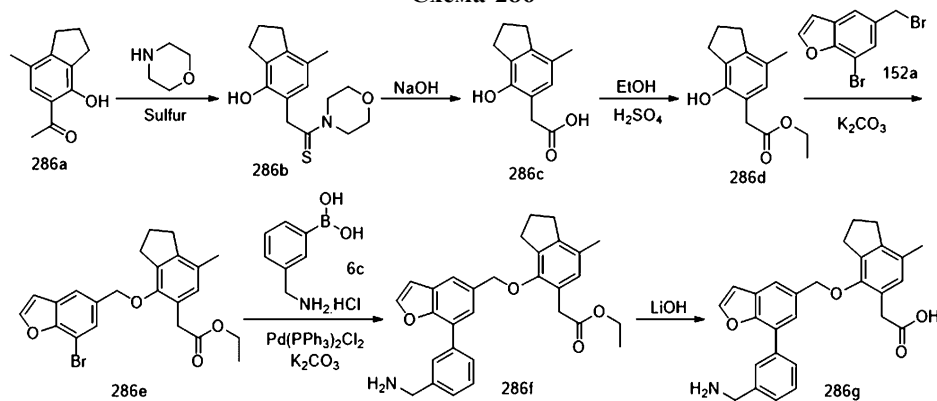
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (дд, J=4,1, 1,7 Гц, 1H), 8,53-8,42 (м, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,24 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,21-4,06 (м, 2H), 3,64 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 427 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (285е).

Соединение 285е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)ацетата (285d) (280 мг, 0,656 ммоль) в MeOH/THF (3/10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (63 мг, 2,63 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [EZ-PREP, колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)хинолин-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (285е) (5 мг, 2% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 3H), 8,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,25 (дг, J=7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,12 (к, J=6,0, 5,5 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 399,10 (M+1), (ЭСИ-): 397,20 (M-1).

Схема-286



Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286g).

Стадия-1. Получение 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-морфолиноэтантаниона (286b).

Соединение 286b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-265, из 1-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этан-1-она (286а) (1 г, 5,26 ммоль; CAS №175136-13-7) в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл), используя порошкообразную серу (0,337 г, 10,51 ммоль), морфолин (0,907 мл, 10,51 ммоль) и нагревание при 130°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-морфолиноэтантаниона (286b) (1,15 г, 75% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,74-3,59 (м, 4H), 3,43 (дд, J=5,7, 4,0 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,72 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,11-2,05 (м, 3H), 2,03-1,91 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 292,1 (M+1), 314,1 (M+Na), (ЭСИ-): 290,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286с).

Соединение 286с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-265 из 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-морфолиноэтантаниона (286b) (1,14 г, 3,91 ммоль) в эта-

ноле (20 мл) и воде (5 мл), используя гидроксид натрия (0,806 г, 20,15 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286с) (704 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,74 (дт, J=18,2, 7,4 Гц, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,97 (п, J=7,5 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 207,1 (M+1), 229,1 (M+Na), (ЭСИ-): 205,1 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286d).

Соединение 286d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-265 из 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286с) (700 мг, 3,39 ммоль) в этаноле (20 мл), используя серную кислоту (0,208 мл, 3,90 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286d) (685 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 6,68 (д, J=1,1 Гц, 1H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,77 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,71 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=0,7 Гц, 3H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 234,1 (M+1), 257,1 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286е).

Соединение 286е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152а) (842 мг, 2,90 ммоль), используя этил 2-(4-гидрокси-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетат (286d) (680 мг, 2,90 ммоль), K_2CO_3 (1203 мг, 8,71 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (SiO_2 , 40 г, элюировали EtOAc в гексане) этил 2-(4-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286е) (700 мг, 54% выход) в виде белой пены;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,93 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,97 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,21-2,11 (м, 3H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 443,1, 445,1 (M, M+2), 465,0, 467,0 (M+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286f).

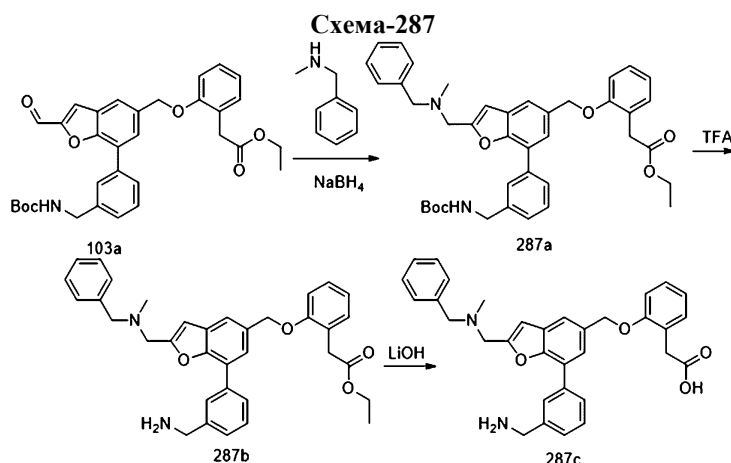
Соединение 286f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286е) (690 мг, 1,556 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (467 мг, 2,490 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (164 мг, 0,233 ммоль), карбонат калия (645 мг, 4,67 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 8 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286f) (590 мг, 81% выход) в виде бесцветного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (тт, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,00 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 470,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286g).

Соединение 286g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетата (286f) (583 мг, 1,242 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (15 мл), используя моногидрат гидроксида лития (119 мг, 4,97 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-7-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)уксусной кислоты (286g) (320 мг, 58% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,99 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 442,02 (M+1), (ЭСИ-): 440,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 68,43; Н, 6,05; Cl, 7,21; N, 2,85; наблюдаемое С, 68,54; Н, 6,11; Cl, 7,21; N, 2,84.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (287с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-((бензил(метил)амино)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287а).

Соединение 287а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103а) (500 мг, 0,920 ммоль) в THF (20 мл), используя N-метил-1-фенилметанамин (139 мг, 1,150 ммоль) и борогидрид натрия (87 мг, 2,299 ммоль) в этаноле (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((2-((бензил(метил)амино)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287а) (330 мг, 55% выход) в виде светло-коричневого сиропа; МС (ЭСИ+): 649,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287б).

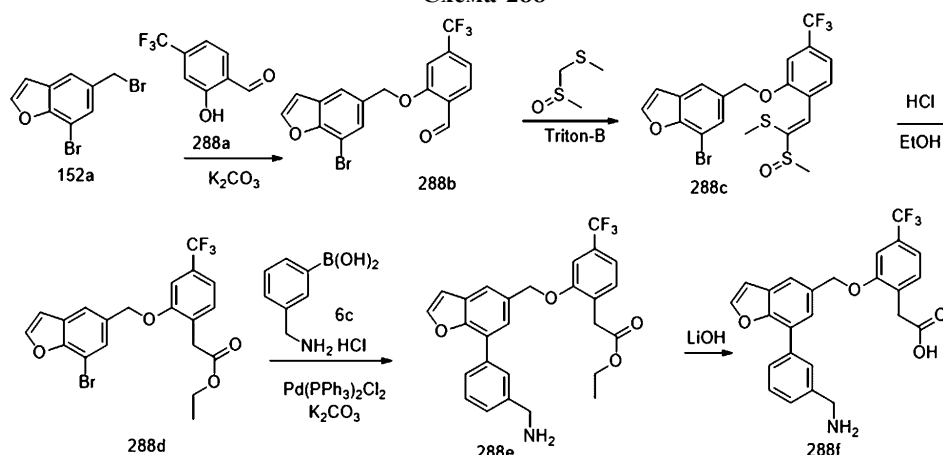
Соединение 287б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-((бензил(метил)амино)метил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287а) (330 мг, 0,509 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,392 мл, 5,09 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287б) (337 мг, 100% выход) в виде коричневого сиропа. МС (ЭСИ+): 549,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (287с).

Соединение 287с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (287б) (337 мг, 0,509 ммоль) в THF/MeOH (10:2 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (49 мг, 2,034 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((бензил(метил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (287с) (174 мг, 66% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 11,75 (с, 1H), 8,66 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 7,98 (ддд, J=5,7, 3,2, 1,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,4 Гц, 2H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,45 (г, J=1,9 Гц, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,54-4,29 (м, 2H), 4,16 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,69 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 521,20 (M+1), (ЭСИ-): 519,20 (M-1); расчет анализа для C₃₃H₃₂N₂O₄·2HCl·2H₂O: С, 62,96; Н, 6,08; Cl, 11,26; N, 4,45; наблюдаемое; С, 62,59; Н, 5,74; Cl, 11,27; N, 4,31.

Схема-288



Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (288f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегида (288b).

Соединение 288b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,525 г, 5,26 ммоль), используя 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегида (288a) (1 г, 5,26 ммоль), K_2CO_3 (2,181 г, 15,78 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетата в гексанах) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегида (288b) (2,1 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,44 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,90 (дт, $J=8,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -61,74 (д, $J=4,8$ Гц).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)феноксид)метил)бензофуран (288c).

Соединение 288c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегида (288b) (2 г, 5,01 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,996 г, 8,02 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 1,139 мл, 2,505 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексанах) 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)феноксид)метил)бензофурана (288c) (1,35 г, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,70 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 1H), 7,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288d).

Соединение 288d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)феноксид)метил)бензофурана (288c) (1,34 г, 2,65 ммоль) в этаноле (50 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 1,326 мл, 5,30 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 15 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288d) (961 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -60,77; МС (ЭСИ+): 480,9 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288e).

Соединение 288e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288d) (0,95 г, 2,078 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,623 г, 3,32 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,219 г, 0,312 ммоль), карбонат калия (0,861 г, 6,23 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 12 ч на масляной

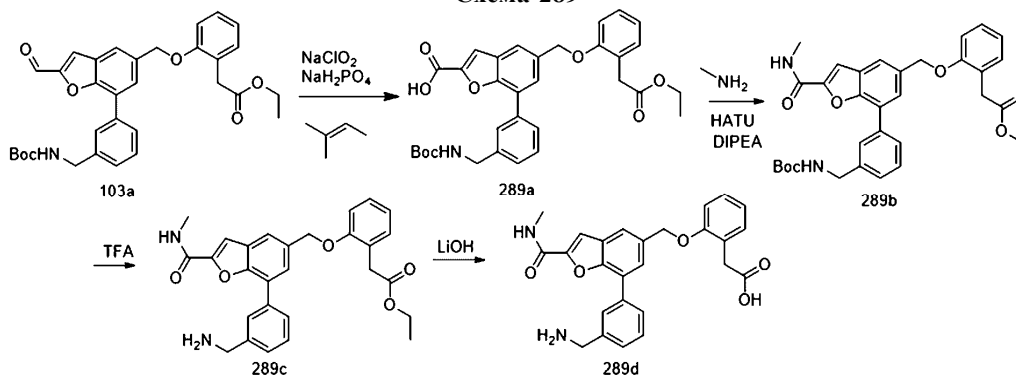
бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288e) (910 мг, 91% выход) в виде бесцветного сиропа; МС (ЭСИ+): 484-2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (288f).

Соединение 288f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (288e) (910 мг, 1,882 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (180 мг, 7,53 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (288f) (450 мг, 53% выход), хлороводородной соли, в виде желтовато-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -60,72; МС (ЭСИ+): 456,10 (M+1); расчет анализа для MF: C₂₅H₂₀F₃NO₄·HCl·0,75H₂O; C, 59,41; H, 4,49; Cl, 7,01; N, 2,77; наблюдаемое; C, 59,20; H, 4,54; Cl, 6,94; N, 2,75.

Схема-289



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (289d).

Стадия-1. Получение 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (289a).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103 a) (1,5 г, 2,76 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и t-BuOH (60 мл) добавляли воду (5 мл), дигидрофосфат натрия (0,662 г, 5,52 ммоль) и 2-метил-2-бутен (2,92 мл, 27,6 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли хлорит натрия (1,560 г, 13,80 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали на холоду в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Взвесь фильтровали через целит и разделяли слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (289a) (650 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 582,2 (M+Na), (ЭСИ-): 558,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (289b).

Соединение 288b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (289a) (200 мг, 0,357 ммоль) и метенамина (14 мг, 0,447 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (204 мг, 0,536 ммоль) и DIPEA (0,249 мл, 1,430 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали от 0 до 100% EtOAc/MeOH=9:1 в гексане) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (289b) (148 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (с, 2H), 7,86-7,77 (м, 3H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (дт, J=14,7, 6,9 Гц, 2H), 7,39-7,19 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,83 (д, J=4,6 Гц, 3H), 1,37 (д, J=2,1 Гц, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 595,3 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-

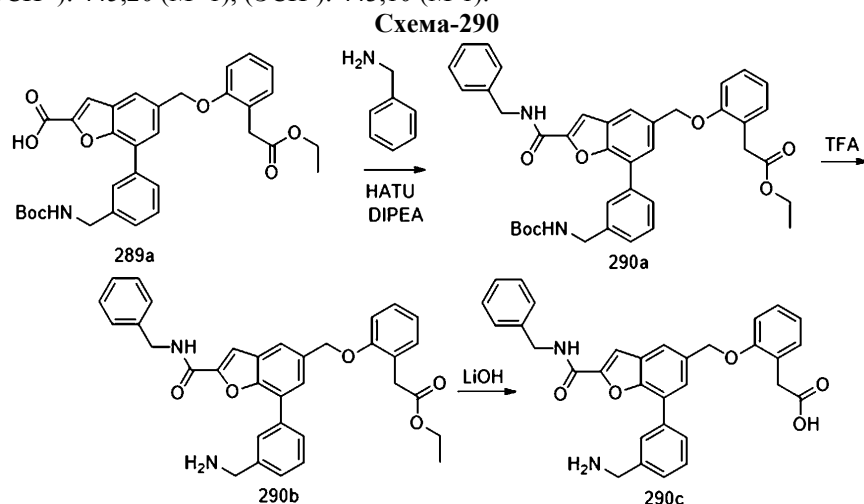
ил)метокси)фенил)ацетата (289с).

Соединение 289с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (289b) (148 мг, 0,258 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,199 мл, 2,58 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (289с) (152 мг) в виде коричневого сиропа; МС (ЭСИ+): 473,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (289d).

Соединение 289d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (289с) (152 мг, 0,259 ммоль) в THF/MeOH (10:2 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (25 мг, 1,037 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (289d) (52 мг, 45% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,59 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 3H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,52 (м, 3H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,17 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,83 (д, J=4,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 445,20 (M+1), (ЭСИ-): 443,10 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (290с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-(бензилкарбамоил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290а).

Соединение 290а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из 7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (289а) (200 мг, 0,357 ммоль) и фенилметанамина (47,9 мг, 0,447 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (204 мг, 0,536 ммоль) и DIPEA (0,249 мл, 1,430 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали от 0 до 100% EtOAc/MeOH=9:1 в гексане) этил 2-(2-((2-(бензилкарбамоил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290а) (520 мг) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 3H), 7,86-7,76 (м, 3H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56-7,39 (м, 1H), 7,37-7,20 (м, 6H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,24 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,38 (д, J=3,6 Гц, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290b).

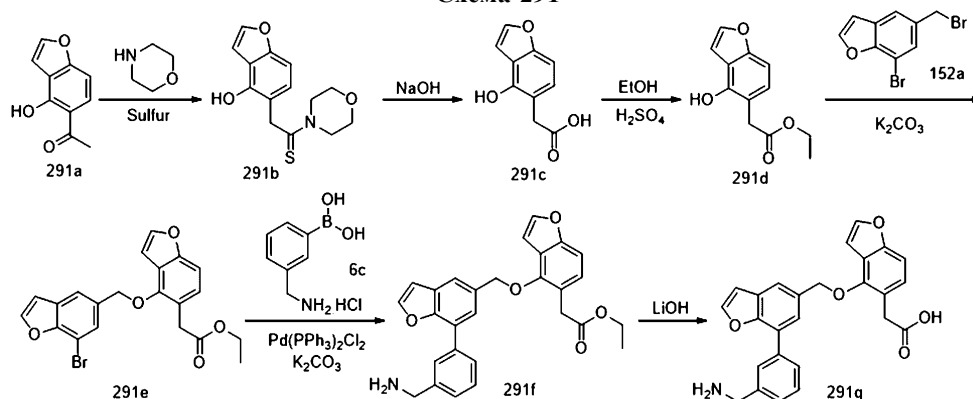
Соединение 290b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(бензилкарбамоил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290а) (520 г, 802 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (618 мл, 8,015 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290b) (531 г) в виде коричневого сиропа; МС (ЭСИ+): 549,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (290с).

Соединение 290с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (290b) (531 мг, 0,801 ммоль) в THF/MeOH (10:3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (77 мг, 3,21 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 100 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензилкарбамоил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (290с) (110 мг, 26% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 4H), 7,29-7,18 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 521,20 (M+1), (ЭСИ-): 519,20 (M-1).

Схема-291



Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291g).

Стадия-1. Получение 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)-1-морфолиноэтантиона (291b).

Соединение 291b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-265, из 1-(4-гидроксибензофуран-5-ил)этанона (291a) [(1 г, 5,68 ммоль; CAS № 69722-46-9; получен в соответствии с процедурой, описанной Satyavani, Susarla R. et al.; в Medicinal Chemistry Research, 24(2), 842-850; 2015)] в N-метил-2-пирролидиноне (3 мл), используя порошкообразную серу (0,364 г, 11,35 ммоль), морфолин (0,979 мл, 11,35 ммоль) и нагревание при 130°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)-1-морфолинэтантиона (291b) (1,85 г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 278,0 (M+1), 276,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291с).

Соединение 291с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-265, из 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)-1-морфолиноэтантиона (291b) (1,85 г, 6,67 ммоль) в этаноле (50 мл) и воде (10 мл), используя гидроксид натрия (1,467 г, 36,7 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291с) (1,2 г, 94% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 190,1 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)ацетата (291d).

Соединение 291d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-265 из 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291с) (1,18 г, 6,14 ммоль) в этаноле (25 мл), используя серную кислоту (0,393 мл, 7,37 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)ацетата (291d) (285 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,77 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,99 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 243,0 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291e).

Соединение 291e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (424 мг, 1,462 ммоль), используя этил 2-(4-гидроксибензофуран-5-ил)ацетат (291d) (280 мг, 1,271 ммоль), K₂CO₃ (527 мг, 3,81 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291e) (407 мг, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291f).

Соединение 291f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291e) (395 мг, 0,920 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (276 мг, 1,472 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (97 мг, 0,138 ммоль), карбонат калия (382 мг, 2,76 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291f) (322 мг, 77% выход) в виде бесцветного сиропа;

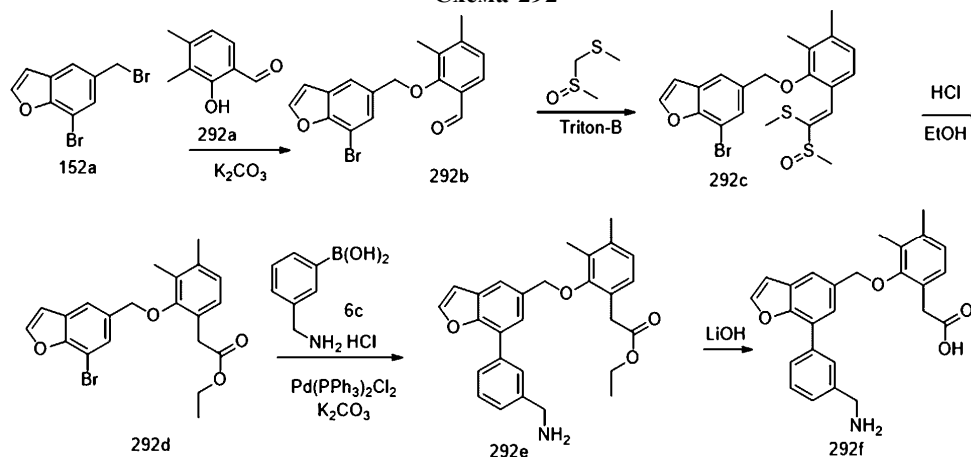
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 456,2 (M+1), 478,1 (M+Na).

Стадия-6. Получение 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291g).

Соединение 291g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (291f) (315 мг, 0,692 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (15 мл), используя моногидрат гидроксида лития (66 мг, 2,77 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(4-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (291g) (124 мг, 42% выход), хлороводородной соли, белое твердое вещество;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,14 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 428,20 (M+1), (ЭСИ-): 426,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 62,46; Н, 5,24; Cl, 7,09; N, 2,80; наблюдаемое: С, 62,60; Н, 5,00; Cl, 7,38; N, 2,81.

Схема-292



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (292f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилбензальдегида (292b).

Соединение 292b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,931 г, 6,66 ммоль), используя 2-гидрокси-3,4-диметилбензальдегида (292a) (1 г, 6,66 ммоль), K_2CO_3 (2,76 г, 19,98 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетата в гексанах) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилбензальдегида (292b) (2,31 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,34

(с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((2,3-диметил-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксидиметил)бензофуран (292с).

Соединение 292с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилбензальдегида (292b) (2,3 г, 6,40 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,273 г, 10,24 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 1,455 мл, 3,20 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 7-бром-5-((2,3-диметил-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксидиметил)бензофурана (292с) (2,24 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 4,89-4,70 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 465,00; 467,00 (M, M+2).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292d).

Соединение 292d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((2,3-диметил-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксидиметил)бензофурана (292с) (2,2 г, 4,73 ммоль) в этаноле (50 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 2,363 мл, 9,45 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292d) (645 мг, 33% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05-6,88 (м, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,00; 419,00 (M, M+2).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292е).

Соединение 292е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292d) (635 мг, 1,522 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (456 мг, 2,435 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (160 мг, 0,228 ммоль), карбонат калия (631 мг, 4,57 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292е) (450 мг, 67% выход) в виде бесцветного сиропа;

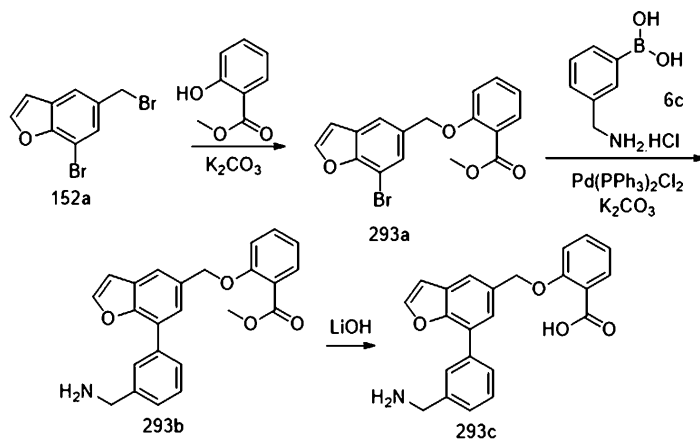
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,09-3,94 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 444,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (292f).

Соединение 292f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292е) (420 мг, 0,947 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (91 мг, 3,79 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (292f) (295 мг, 75% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,28 (с, 1H), 8,41 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,10 (M+1), (ЭСИ-): 414,10 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0,25H₂O: С, 68,42; Н, 5,85; Cl, 7,77; N, 3,07; наблюдаемое: С, 68,23; Н, 5,84; Cl, 7,90; N, 3,24.

Схема-293



Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензойной кислоты (293с).

Стадия-1. Получение метил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293а).

Соединение 293а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152а) (0,953 г, 3,29 ммоль), используя метил 2-гидроксibenzoат (0,5 г, 3,29 ммоль), K_2CO_3 (1,363 г, 9,86 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) метил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293а) (979 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,54 (ддд, $J=8,5, 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (тд, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

Стадия-2. Получение метил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293б).

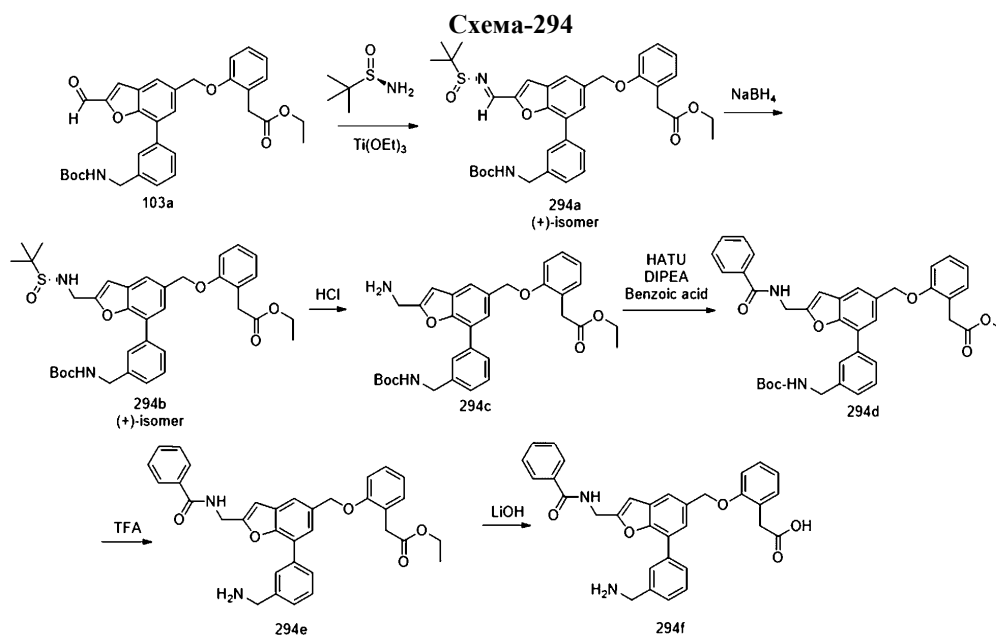
Соединение 293б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293а) (945 мг, 2,62 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (785 мг, 4,19 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (275 мг, 0,392 ммоль), карбонат калия (1085 мг, 7,85 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при $100^\circ C$ в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) метил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293б) (750 мг, 74% выход) в виде бесцветного сиропа;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (тд, $J=1,8, 0,7$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77-7,62 (м, 4H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,80 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 388,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензойной кислоты (293с).

Соединение 293с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензоата (293б) (750 мг, 1,936 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (10 мл), используя моногидрат гидроксида лития (185 мг, 7,74 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензойной кислоты (293с) (540 мг, 75% выход), хлорводородной соли, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,33 (с, 4H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,91 (дт, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (тд, $J=7,5, 1,0$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,14 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 374,10 (M+1), (ЭСИ-): 372,10 (M-1); расчет анализа для $C_{23}H_{19}NO_4 \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$: C, 66,67; H, 4,99; Cl, 8,56; N, 3,38; наблюдаемое: C, 66,96; H, 4,96; Cl, 8,47; N, 3,38.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-л)метокси)фенил)уксусной кислоты (294f).

Стадия-1. Получение (+)-(R,E)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294а).

Соединение 294а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-формилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (103а) (2,00 г, 3,68 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,557 г, 4,60 ммоль), тетраэтоксититан (1,543 мл, 7,36 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [(силикагель, 120 г, элюировали этилацетатом в гексанах (0 до 35%)] (+)-(R,E)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294а) (2,24 г, 96% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,57-7,39 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,20 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); оптическое вращение [α]_D = +112,50 (с=0,72, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294b).

Соединение 294b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258, из (+)-(R,E)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294а) (1,78 г, 2,75 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) и метаноле (10 мл), используя борогидрид натрия (0,312 г, 8,26 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [(силикагель, 40 г, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах (0 до 100%)] (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294b) (1,45 г, 81% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,38 (м, 3H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,81 (м, 2H), 5,96 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,15 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 671,3 (M+Na); оптическое вращение [α]_D = +4,0 (с=0,10, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с).

К перемешиваемому раствору (+)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294b) (1,45 г, 2,235 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли HCl, 3N раствор в воде (0,745 мл, 2,235 ммоль), при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слой THF отделяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 40 г) с получением этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с) (1,217 г, 100% выход) в виде коричневого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (дд, J=6,4, 1,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,22 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 567,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((2-(бензамидометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294d).

Соединение 294d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с) (250 мг, 0,459 ммоль) и бензойной кислоты (84 мг, 0,689 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (262 мг, 0,689 ммоль) и DIPEA (0,320 мл, 1,836 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали от 0 до 100% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((2-(бензамидометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294d) (174 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,97-7,85 (м, 2H), 7,84-7,70 (м, 2H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59-7,38 (м, 5H), 7,32-7,16 (м, 4H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,20 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294е).

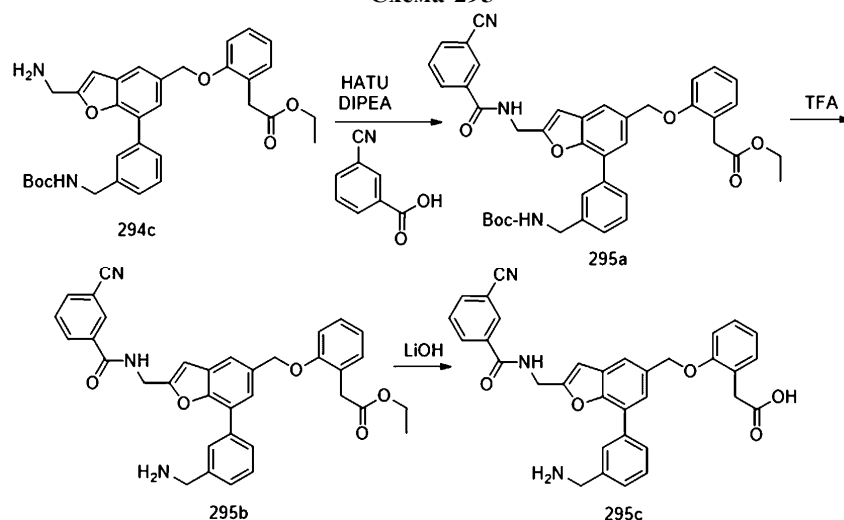
Соединение 294е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(бензамидометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294d) (175 мг, 0,270 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,208 мл, 2,70 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294е) (148 мг) в виде светло-коричневого сиропа. МС (ЭСИ+): 549,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (294f).

Соединение 294f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294е) (148 мг, 0,270 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (15 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (26 мг, 1,079 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(бензамидометил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (294f) (25 мг, 18% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 9,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 3H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=6,7, 1,6 Гц, 3H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59-7,44 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,68 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,11 (п, J=6,2 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 522,20 (M+1), (ЭСИ-): 519,20 (M-1).

Схема-295



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (295с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295а).

Соединение 295а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с) (250 мг, 0,459 ммоль) и 3-цианобензойной кислоты (101 мг, 0,689 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (262 мг, 0,689 ммоль) и DIPEA (0,320 мл, 1,836 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295а) (243 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,36 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,34 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,25-8,17 (м, 1H), 8,03 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 3H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,69 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,20 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 574,2 (M+1-100).

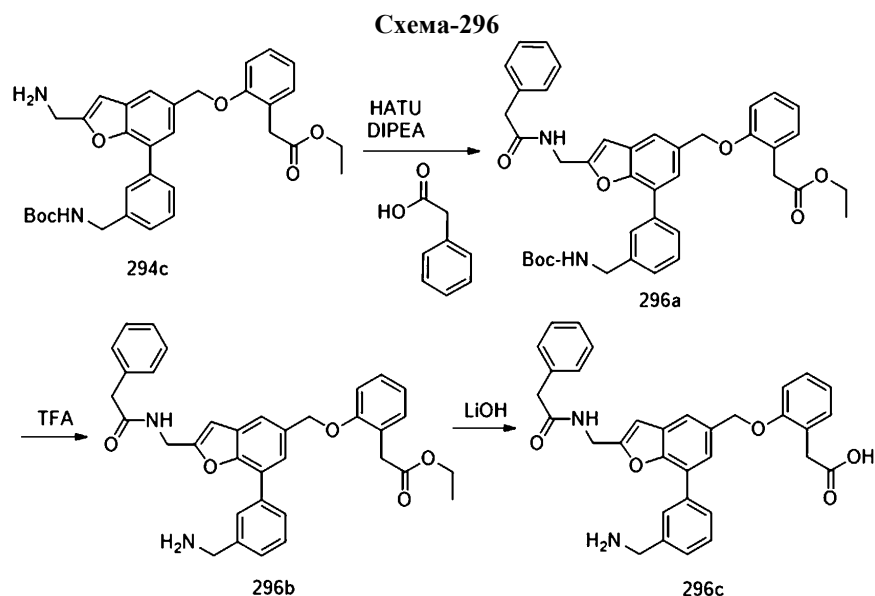
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295b).

Соединение 295b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295а) (240 мг, 0,356 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,326 мл, 4,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295b) (204 мг), который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 574,2 (M+1), (ЭСИ-): 572,2 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (295с).

Соединение 295с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (295b) (204 мг, 0,356 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (15 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34 мг, 1,423 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((3-цианобензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (295с) (30 мг, 16% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (с, 1H), 9,46 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,23 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,63-7,48 (м, 3H), 7,23 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,84 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,70 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 546,20 (M+1), (ЭСИ-): 544,20 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетидамо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (296с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2-фенилацетидамо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296а).

Соединение 296а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из этил 2-

(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с) (250 мг, 0,459 ммоль) и 2-фенилуксусной кислоты (94 мг, 0,689 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (262 мг, 0,689 ммоль) и DIPEA (0,320 мл, 1,836 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296а) (300 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 3H), 7,34-7,17 (м, 8H), 7,10 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 585,2 (M-100+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296б).

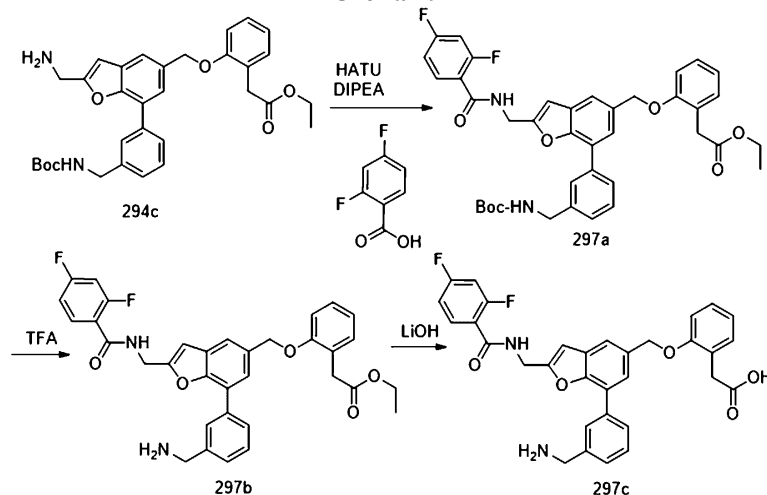
Соединение 296б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296а) (245 мг, 0,370 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,285 мл, 3,70 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296б) (200 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 563,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (296с).

Соединение 296с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (296б) (200 мг, 0,355 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (15 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34 мг, 1,423 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-фенилацетида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (296с) (70 мг, 37% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,81 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 4H), 7,22 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,75 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,47 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 535,20 (M+1), (ЭСИ-): 533,20 (M-1).

Схема-297



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (297с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамида)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (297а).

Соединение 297а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (294с) (250 мг, 0,459 ммоль) и 2,4-дифторбензойной кислоты (109 мг, 0,689 ммоль) в DMF (3 мл), используя HATU (262 мг, 0,689 ммоль) и DIPEA (0,320 мл, 1,836 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамида)метил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)ацетата (297a) (312 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=9,0, 7,0 Гц, 3H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,33 (м, 4H), 7,33-7,14 (м, 4H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,65 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,21 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -106,29 (д, J=9,3 Гц), -109,33 (д, J=9,3 Гц).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (297b).

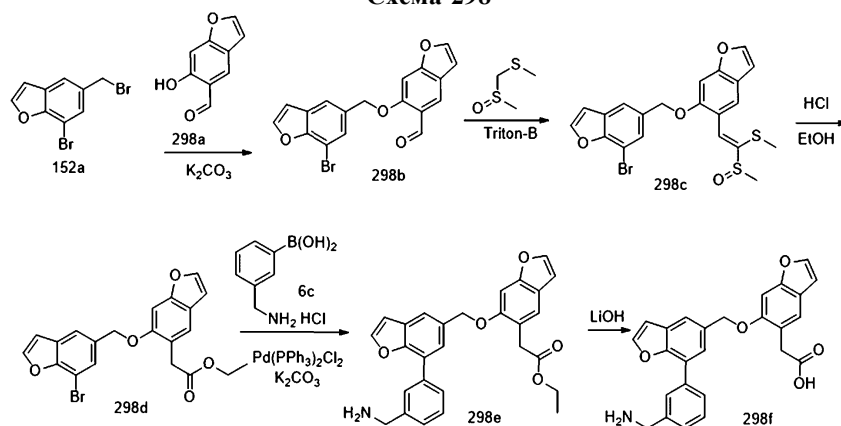
Соединение 297b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (297a) (305 мг, 0,445 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,343 мл, 4,45 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (297b) (260 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 585,2 (M+1), (ЭСИ-): 583,2 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (297с).

Соединение 297с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (297b) (148 мг, 0,253 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (15 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24 мг, 1,013 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2,4-дифторбензамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (297с) (15 мг, 11% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13-9,01 (м, 1H), 8,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=8,6, 6,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,48 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -106,16 (д, J=10,2 Гц), -109,33; МС (ЭСИ+): 557,20 (M+1), (ЭСИ-): 555,20 (M-1).

Схема-298



Получение 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (298f).

Стадия-1. Получение 6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегида (298b).

Соединение 298b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (1,413 г, 4,87 ммоль), используя 6-гидроксибензофуран-5-карбальдегид (298a) (790 мг, 4,87 ммоль; CAS № 20073-22-7; получен в соответствии с процедурой, описанной Sairam, Mudulkar et al.; в Tetrahedron Letters, 56(11), 1338-1343; 2015), K₂CO₃ (2,021 г, 14,62 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки 6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегида (298b) (1,73 г, 96% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,45 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-(((5-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-6-ил)окси)метил)бензофуран (298с).

Соединение 298с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегида (298b) (1,70 г, 4,58 ммоль) в THF (40 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,910 г, 7,33 ммоль), Triton-B (40% метанольный рас-

твор, 1,041 мл, 2,290 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 7-бром-5-(((5-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-6-ил)окси)метил)бензофурана (298с) (1,78 г, 81% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298d).

Соединение 298d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-(((5-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-6-ил)окси)метил)бензофурана (298с) (1,7 г, 3,56 ммоль) в этаноле (50 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 3,56 мл, 14,24 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298d) (1,06 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298е).

Соединение 298е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(6-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298d) (475 мг, 1,107 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (259 мг, 1,383 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (117 мг, 0,166 ммоль), карбонат калия (459 мг, 3,32 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298е) (450 мг, 89% выход) в виде липкого материала;

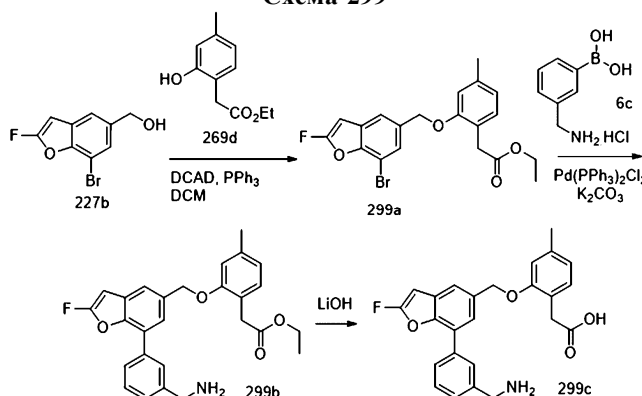
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,72 (т, J=3,6, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 456,1 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (298f).

Соединение 298f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)ацетата (298е) (450 мг, 0,988 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (95 мг, 3,95 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(6-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (298f) (250 мг, 59% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,37 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,67 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 428,10 (M+1), (ЭСИ-): 426,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; наблюдаемое: C, 65,00; H, 4,91; Cl, 7,40; N, 3,01.

Схема-299



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (299с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299а).

Соединение 299а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (600 мг, 2,449 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (771 мг, 2,94 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (523 мг, 2,69 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1214 мг, 3,31 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299а) (425 мг, 1,009 ммоль, 41,2% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (т, J=1,1 Гц, 1H), 6,73 (ддд, J=7,4, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -110,46; МС (ЭСИ+): 421,00; 423,00 (М, М+2).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299b).

Соединение 299b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299а) (412 мг, 0,978 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (211 мг, 1,125 ммоль), раствор K_2CO_3 (406 мг, 2,93 ммоль) в воде (2 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (103 мг, 0,147 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 7 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299b) (245 мг, 56% выход) в виде бледно-желтого масла;

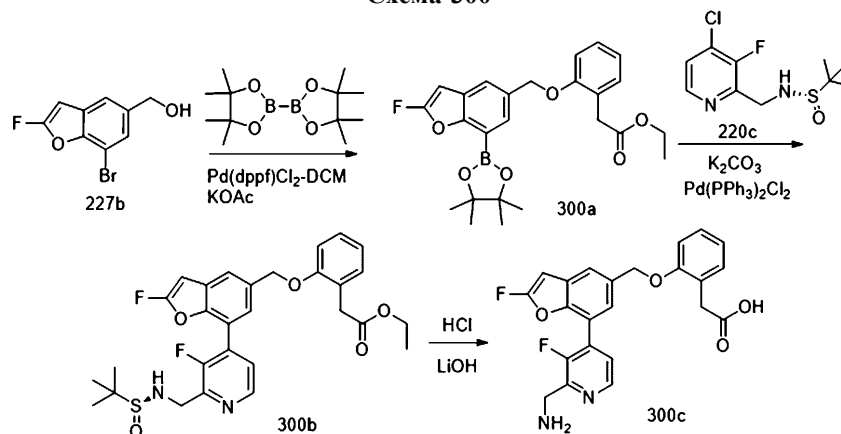
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,77-6,69 (м, 1H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,74; МС (ЭСИ+): 448,2 (М+1), (ЭСИ-): 446,1 (М-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (299с).

Соединение 299с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299b) (230 мг, 0,514 ммоль) в MeOH/THF (2/10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (49 мг, 2,056 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка С-18, 150 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (299с) (160 мг, 74% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,28 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,57; МС (ЭСИ+): 420,10 (М+1), (ЭСИ-): 418,10 (М-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 63,36; Н, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; наблюдаемое: С, 63,79; Н, 5,57; Cl, 7,04; N, 3,03.

Схема-300



Получение

2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (300с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300а).

Соединение 300а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (1,00 г, 2,456 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,935 г, 3,68 ммоль), ацетат калия (0,723 г, 7,37 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,201 г, 0,246 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 20%] этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300а) (910 мг, 82% выход) в виде светло-коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,69.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300b).

Соединение 300b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300а) (450 мг, 0,991 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (315 мг, 1,189 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (104 мг, 0,149 ммоль) и раствор K₂CO₃ (411 мг, 2,97 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%) этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300b) (410 мг, 73,6%) в виде коричневого масла;

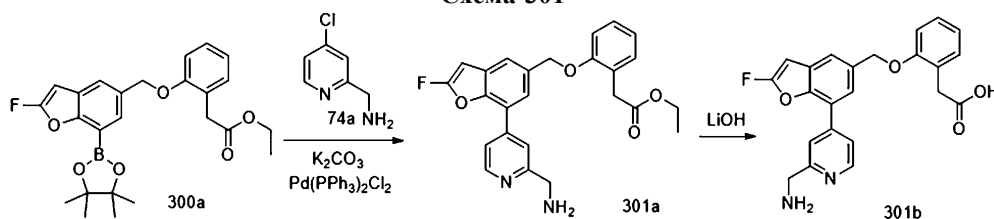
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,88 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,9, 2,0 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,33, -127,78; МС (ЭСИ+): 557,2 (M+1), 580,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (300с).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300b) (400 мг, 0,719 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 4 М HCl в 1-4-диоксане (0,359 мл, 1,437 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухости. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), ацетонитриле (2 мл), воде (2 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (86 мг, 3,59 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (5 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка C-18, 150 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (300с) (125 мг, 41,0% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 4H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,1, 6,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,38 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,17, -128,47; МС (ЭСИ+): 425,10 (M+1), (ЭСИ-): 423,10 (M-1); расчет анализа для C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·1,25HCl·1,5H₂O: C, 55,58; H, 4,51; Cl, 8,92; N, 5,64; наблюдаемое: C, 55,62; H, 4,49; Cl, 8,83; N, 5,69.

Схема-301



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (301b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (301a).

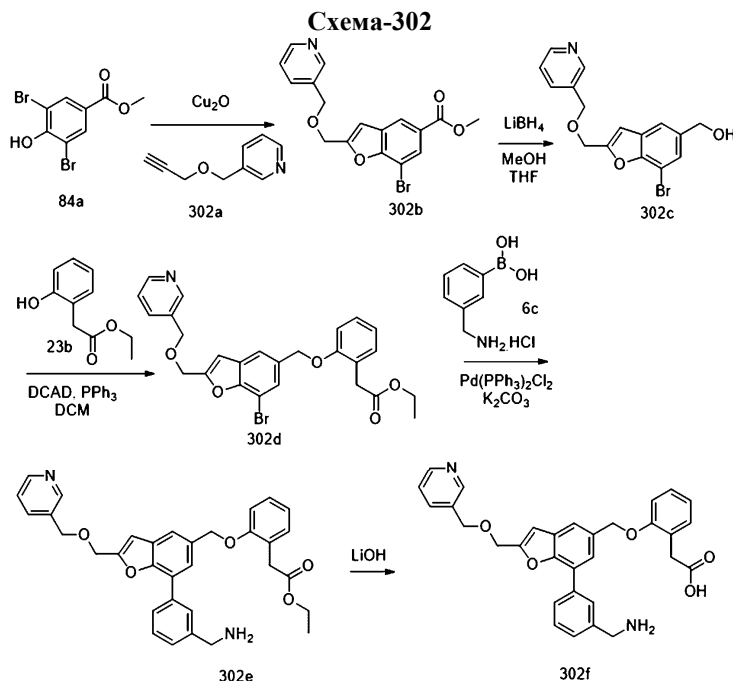
Соединение 301a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (300a) (840 мг, 1,849 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (316 мг, 2,219 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (195 мг, 0,277 ммоль) и раствор K_2CO_3 (767 мг, 5,55 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%) этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (301a) (324 мг, 0,746 ммоль, 40,3% выход) в виде густого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (тд, $J=5,7, 1,7$ Гц, 3H), 7,25 (ддд, $J=14,3, 7,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,94 (дд, $J=14,1, 6,9$ Гц, 4H), 3,64 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -111,27; МС (ЭСИ+): 435,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (301b).

Соединение 301b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-300, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (301a) (320 мг, 0,737 ммоль) в THF (10 мл), ACN (2 мл), воде (2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (71 мг, 2,95 ммоль) и перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 150 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (301b) (88 мг, 29% выход), хлороводородной соли, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82-8,72 (м, 1H), 8,54 (с, 3H), 8,07-7,95 (м, 1H), 7,92 (дд, $J=5,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,24 (дд, $J=8,1, 6,5$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,31 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -111,13 (д, $J=3,1$ Гц); МС (ЭСИ+): 407,10 (M+1), (ЭСИ-): 405,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1,65\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,96; H, 4,94; Cl, 11,64; N, 5,57; наблюдаемое: C, 54,90; H, 5,02; Cl, 11,73; N, 5,54.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (302f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-карбоксилата (302b).

Соединение 302b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (84a) (4,2 г, 13,55 ммоль) в пиридине (20 мл), 3-((проп-2-ин-1-илокси)метил)пиридина (302a) (2,194 г, 14,91 ммоль; CAS №72421-08-0; получен в соответствии с процедурой, описанной Fu, Voqiao et al.; в Faming Zhuanli Shenqing, 104945456, 30 сентября 2015 г.), оксида

меди(I) (0,970 г, 6,78 ммоль) и нагревание при 50°C в течение 18 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] метил 7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-карбоксилата (302b) (3,2 г, 63% выход) в виде светло-коричневого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,51 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,39 (ддд, J=7,8, 4,8, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=0,7 Гц, 1H), 4,76 (д, J=0,7 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,88 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 376,0; 378,0 (М, М+2).

Стадия-2. Получение (7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метанола (302с).

Соединение 302с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-карбоксилата (302b) (1,5 г, 3,99 ммоль) в THF (30 мл), используя LiNH₄ (6,98 мл, 13,96 ммоль, 2 М раствор в THF) и MeOH (0,565 мл, 13,96 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане] (7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метанола (302с) (935 мг, 67% выход) в виде белого полутвердого вещества; МС (ЭСИ+): 348,0; 350,0 (М, М+2).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302d).

Соединение 302d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метанола (302с) (450 мг, 1,292 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (407 мг, 1,551 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (279 мг, 1,551 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 641 мг, 1,745 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302d) (179 мг, 27% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,64 (м, 2H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

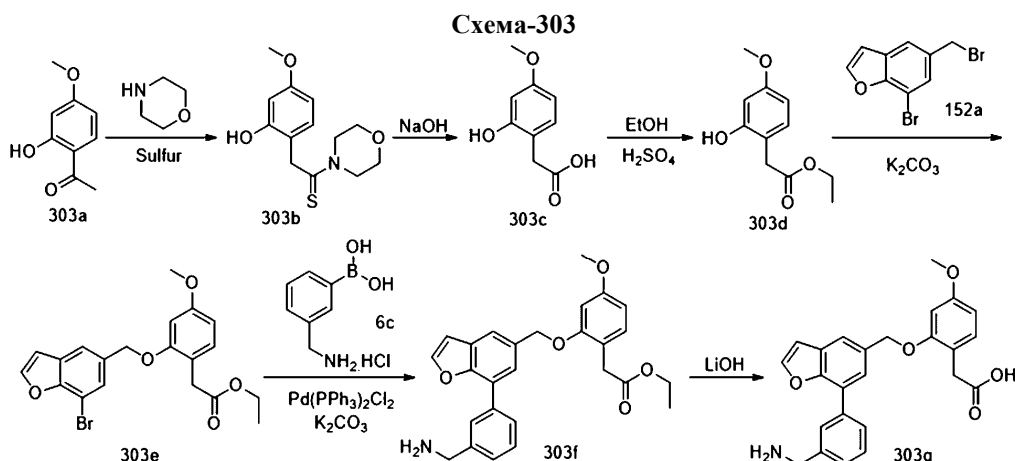
Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302е).

Соединение 302е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302d) (170 мг, 0,333 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (62 мг, 0,333 ммоль), раствор K₂CO₃ (138 мг, 1,0 ммоль) в воде (2 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (35 мг, 0,050 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302е) (25 мг, 1у% выход) в виде масла; МС (ЭСИ+): 537,3 (М+1), 579,2 (М+Na).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (302f).

Соединение 302f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (302е) (25 мг, 0,047 ммоль) в MeOH/THF (1/5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (5 мг, 0,186 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка С-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((пиридин-3-илметокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (302f) (1,5 мгс), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36-8,16 (м, 4H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,95-7,83 (м, 2H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=12,1 Гц, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 509,2 (М+1), (ЭСИ-): 507,1 (М-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303g).

Стадия-1. Получение 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-1-морфолиноэтантione (303b).

Соединение 303b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-265 из 1-(2-гидрокси-4-метоксифенил)этанона (303a) (2 г, 12,04 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (6 мл), используя серный порошок (0,772 г, 24,07 ммоль), морфолин (2,076 мл, 24,07 ммоль) при нагревании при 130°C в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-1-морфолиноэтантione (303b) (1,8 г, 56% выход) в виде темного сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75-9,64 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=5,7, 4,2 Гц, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (дт, J=6,0, 4,3 Гц, 4H), 3,44-3,37 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 268,1 (M+1), (ЭСИ-): 266,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303c).

Соединение 303c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-265 из 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-1-морфолиноэтантione (303b) (1,79 г, 6,70 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл), используя гидроксид натрия (1,379 г, 34,5 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303c) (1,1 г, 90% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,36 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,37 (с, 2H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (303d).

Соединение 303d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-265 из 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303c) (1,1 г, 6,04 ммоль) в этаноле (20 мл), используя серную кислоту (0,354 мл, 6,64 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетата и гексанов) этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (303d) (1,01 г, 80% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e).

Соединение 303e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,379 г, 4,76 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (303d) (1 г, 4,76 ммоль), K₂CO₃ (1,972 г, 14,27 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e) (1,95 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303f).

Соединение 303f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e) (1,94 г, 4,63 ммоль) в диоксане (60 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (1,301 г, 6,94 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,487 г, 0,694 ммоль), карбонат калия (1,918 г, 13,88 ммоль) в воде (10 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303f) (1,276 г, 62% выход) в

виде коричневого сиропа;

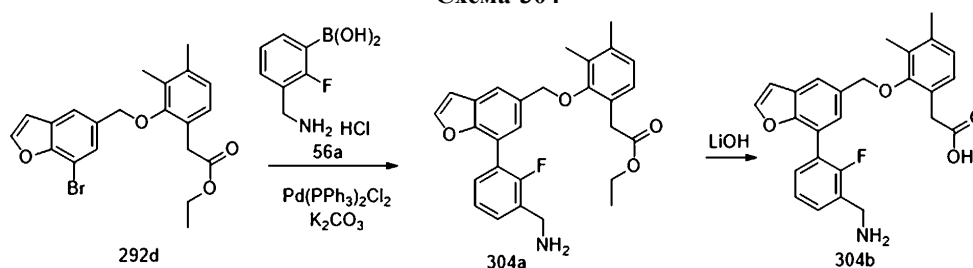
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,94 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 446,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303g).

Соединение 303g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303f) (1,26 г, 2,83 ммоль) в MeOH (10 мл), THF (15 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,271 г, 11,31 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (250 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303g) (952 мг, 81% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 518,10 (M+1), (ЭСИ-): 416,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 62,43; H, 5,66; N, 2,91; наблюдаемое: C, 62,56; H, 5,53; N, 2,90.

Схема-304



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (304b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (304a).

Соединение 304a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292d) (390 мг, 0,935 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (307 мг, 1,495 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) ((98 мг, 0,140 ммоль), карбонат калия (387 мг, 2,80 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 40 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (304a) (268 мг, 62% выход) в виде бесцветного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (тд, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,91 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,90; МС (ЭСИ+): 462,2 (M+1), (ЭСИ-): 460,1 (M-1).

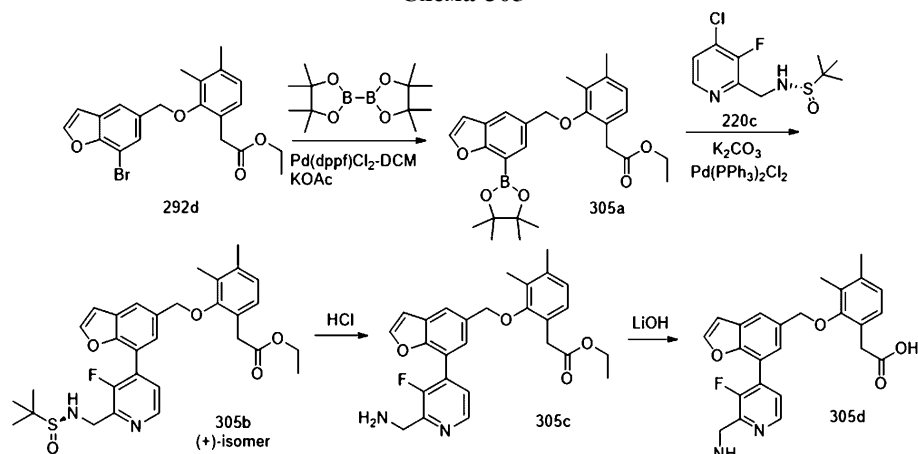
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (304b).

Соединение 304b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (304a) (260 мг, 0,563 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (54,0 мг, 2,253 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (40 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (304b) (210 мг, 86% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,68-8,89 (м, 4H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (дтд, J=10,9, 7,4, 1,8 Гц, 2H), 7,51 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,60 (т, J=7,1 Гц); МС (ЭСИ+): 434,2,10 (M+1), (ЭСИ-): 432,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 64,60; H, 5,53; Cl, 7,33; N, 2,90; наблюдаемое: C, 64,75; H,

5,34; Cl, 7,38; N, 2,94.

Схема-305



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (305d).

Стадия-1. Получение этил 2-(3,4-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (305a).

Соединение 305a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (292d) (1,00 г, 2,396 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,913 г, 3,59 ммоль), ацетат калия (0,706 г, 7,19 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,098 г, 0,120 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0 до 60%] этил 2-(3,4-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (305a) (430 мг, 39%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,04-6,89 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,35 (с, 12H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 487,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305b).

Соединение 305b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3,4-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (305a) (400 мг, 0,861 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (342 мг, 1,292 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (91 мг, 0,129 ммоль) и раствор K₂CO₃ (357 мг, 2,58 ммоль) в воде (2,4 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 20 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%) (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305b) (410 мг, 74%) в виде коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (дд, J=4,9, 0,7 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,42 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,09 (с, 9H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 467,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +40,0 (с=0,33, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305c).

К перемешиваемому раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305b) (420 мг, 0,741 ммоль) в THF (13 мл) добавляли HCl (3 M водн.) (0,741 мл, 2,223 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию концентрировали до сухости и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 25 г элюировали DMA 80 в дихлорметан) с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305c) (120 мг, 35% выход) в виде коричневого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,06-3,90 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,22 (д, J=7,5 Гц, 6H), 2,03 (с, 2H), 1,98 (с, 0H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+):

463,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (305d).

Соединение 305d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305с) (120 мг, 0,259 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор гидроксида лития (67 мг, 1,557 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (305d) (56 мг, 50% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

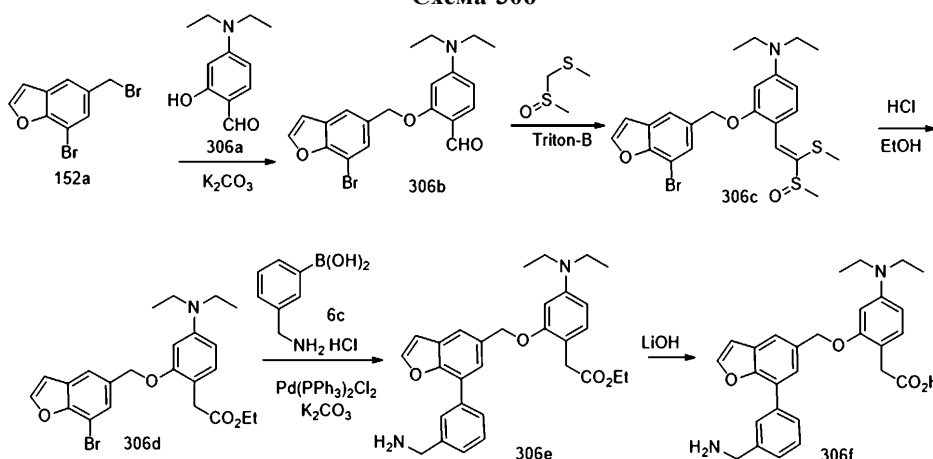
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 4H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,48-4,29 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,57; МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1), (ЭСИ-): 433,2 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,25HCl·1,75H₂O: С, 58,70; Н, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; наблюдаемое: С, 58,60; Н, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (305d).

Соединение 305d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (305с) (120 мг, 0,259 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор гидроксида лития (67 мг, 1,557 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (305d) (56 мг, 50% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 4H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,48-4,29 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,57; МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1), (ЭСИ-): 433,2 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,25HCl·1,75H₂O: С, 58,70; Н, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; наблюдаемое: С, 58,60; Н, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Схема-306



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)уксусной кислоты (306f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)бензальдегида (306b).

Соединение 306b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,5 г, 5,17 ммоль), используя 4-(диэтиламино)-2-гидроксибензальдегида (306a) (1,0 г, 5,17 ммоль; CAS № 17754-90-4), K₂CO₃ (2,146 г, 15,52 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)бензальдегида (306b) (1,79 г, 86% выход) в виде маслянистого бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,41 (к, J=7,0 Гц, 4H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 402/404 (M+1).

Стадия-2. Получение 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-N,N-диэтил-4-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)анилина (306с).

Соединение 306с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)бензальдегида (306b) (1,79 г, 4,45 ммоль) в THF (40 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (2,211 г, 17,80 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 1,005 мл, 2,225 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 3 дней. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-N,N-диэтил-4-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)анилина (306с) в виде густого желтого масла (1,24 г); МС (ЭСИ+): 508/510 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306d).

Соединение 306d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-N,N'-диэтил-4-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)анилин (306с) (1,24 г, со стадии-2) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 5,56 мл, 22,25 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 3 дней. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-8% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306d) (96 мг, 5% выход) в виде прозрачного бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,29 (к, J=7,8, 7,0 Гц, 4H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,02 (т, J=6,9 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 460/462 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306е).

Соединение 306е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306d) (92 мг, 0,200 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (94 мг, 0,500 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (21,04 мг, 0,030 ммоль), карбонат калия (0,182 мл, 0,600 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-5% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306е) (48 мг, 49% выход) в виде прозрачного бесцветного масла;

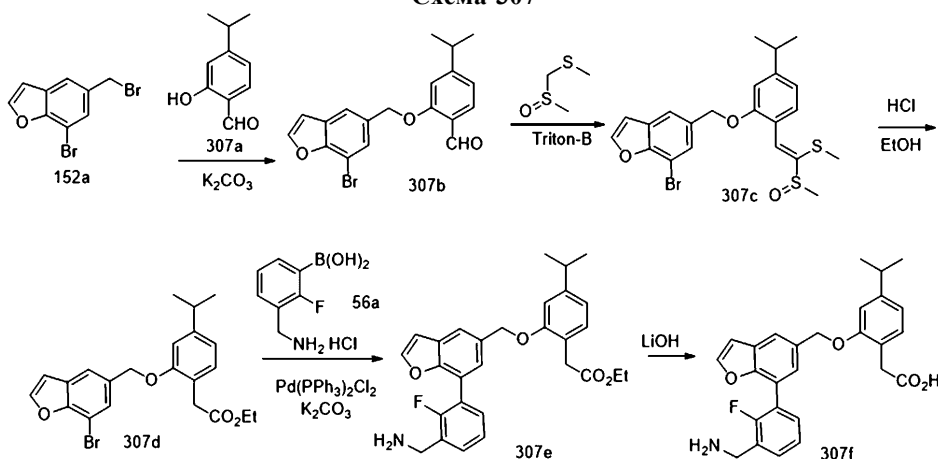
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,31-3,28 (м, 4H), 1,06-0,99 (м, 9H); МС (ЭСИ+): 487 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)уксусной кислоты (306f).

Соединение 306f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)ацетата (306е) (48 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2 M водный раствор гидроксида лития (0,247 мл, 0,493 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(диэтиламино)фенил)уксусной кислоты (306f) (19 мг, 42% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 7,54 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,12-6,98 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,55 (к, J=7,1 Гц, 4H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 459 (M+1), (ЭСИ-): 457 (M-1).

Схема-307



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (307f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилбенальдегида (307b).

Соединение 307b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (1,766 г, 6,09 ммоль), используя 2-гидрокси-4-изопропилбенальдегид (307a) (1,0 г, 6,09 ммоль; CAS № 536-23-3), K₂CO₃ (2,53 г, 18,27 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-5% EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилбенальдегида (307b) (2,00 г, 88% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,86 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,96 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,22 (дд, J=6,9, 0,9 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 395/397 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофурана (307c).

Соединение 307c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилбенальдегида (307b) (970 мг, 2,60 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (517 мг, 4,16 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 0,587 мл, 1,299 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в гексане) 7-бром-5-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофурана (307c) (0,97 г) в виде густого желтого сиропа; МС (ЭСИ+): 479/481 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307d).

Соединение 307d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксид)метил)бензофурана (307c) (0,97 г, со стадии-2) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 1,949 мл, 7,80 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307d) (0,63 г, 56% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,01 (кд, J=7,2, 1,9 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,86 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (д, J=1,8 Гц, 3H), 1,19 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,07 (тд, J=7,1, 1,8 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 431/433 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307e).

Соединение 307e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307d) (150 мг, 0,348 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (107 мг, 0,522 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (24 мг, 0,035 ммоль), 2 M водн. K₂CO₃ (0,522 мл, 1,043 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (си-

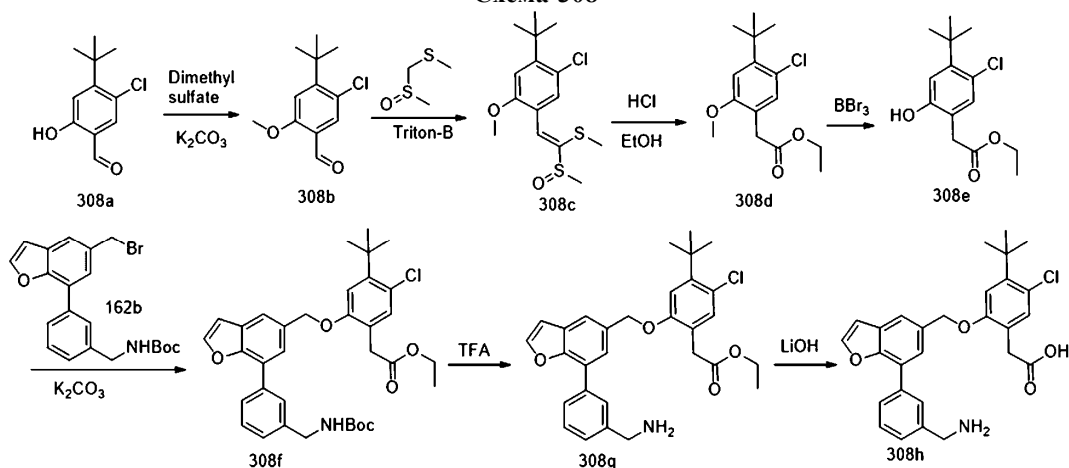
ликагель 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307e) (101 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 476 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (307f).

Соединение 307f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307e) (101 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (0,422 мл, 1,391 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (307f) (76 мг, 49% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,49 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,94-2,80 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ -118,44; МС (ЭСИ+): 448 (M+1), (ЭСИ-): 446 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₆FNO₄·HCl·0,75H₂O: C, 65,19; H, 5,77; Cl, 7,13; N, 2,82; наблюдаемое: C, 65,36; H, 5,61; Cl, 7,46; N, 2,99.

Схема-308



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)уксусной кислоты (308h).

Стадия-1. Получение 4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксибензальдегида (308b).

К раствору 4-трет-бутил-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (308a) (1 г, 4,70 ммоль), диметилсульфата (0,491 мл, 5,17 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли K₂CO₃ (3,90 г, 28,2 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления ацетона и разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (2×20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) с получением 4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксибензальдегида (308b) (298 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,48 (с, 9H). МС (ЭСИ+): 227,1 (M+1).

Стадия-2. Получение (2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (308c).

Соединение 308c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксибензальдегида (308b) (295 мг, 1,301 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (259 мг, 2,082 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (0,296 мл, 0,651 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) (2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (308c) (237 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)ацетата (308d).

Соединение 308d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из (2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (308c) (290 мг, 0,871 ммоль) в этаноле (10 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане) (0,871 мл, 3,48 ммоль) и нагрев с об-

ратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)ацетата (308d) (170 мг, 69% выход) в виде прозрачного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,22 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетата (308e).

Соединение 308e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257, из этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-метоксифенил)ацетата (308d) (170 мг, 0,597 ммоль) в дихлорметане (5 мл), используя трибромид бора (0,226 мл, 2,388 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетата (308e) (84 мг, 52% выход) в виде прозрачного сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,64 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H),

1,39 (с, 9H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 271,1 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308f).

Соединение 308f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из трет-бутил 3-(5-(бромметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (162b) (135 мг, 0,325 ммоль), используя этил 2-(4-(трет-бутил)-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетат (308e) (80 мг, 0,295 ммоль), K_2CO_3 (123 мг, 0,886 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали EtOAc в гексане 0-50%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308f) (141 мг, 79% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 3H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,34-7,23 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,39 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308g).

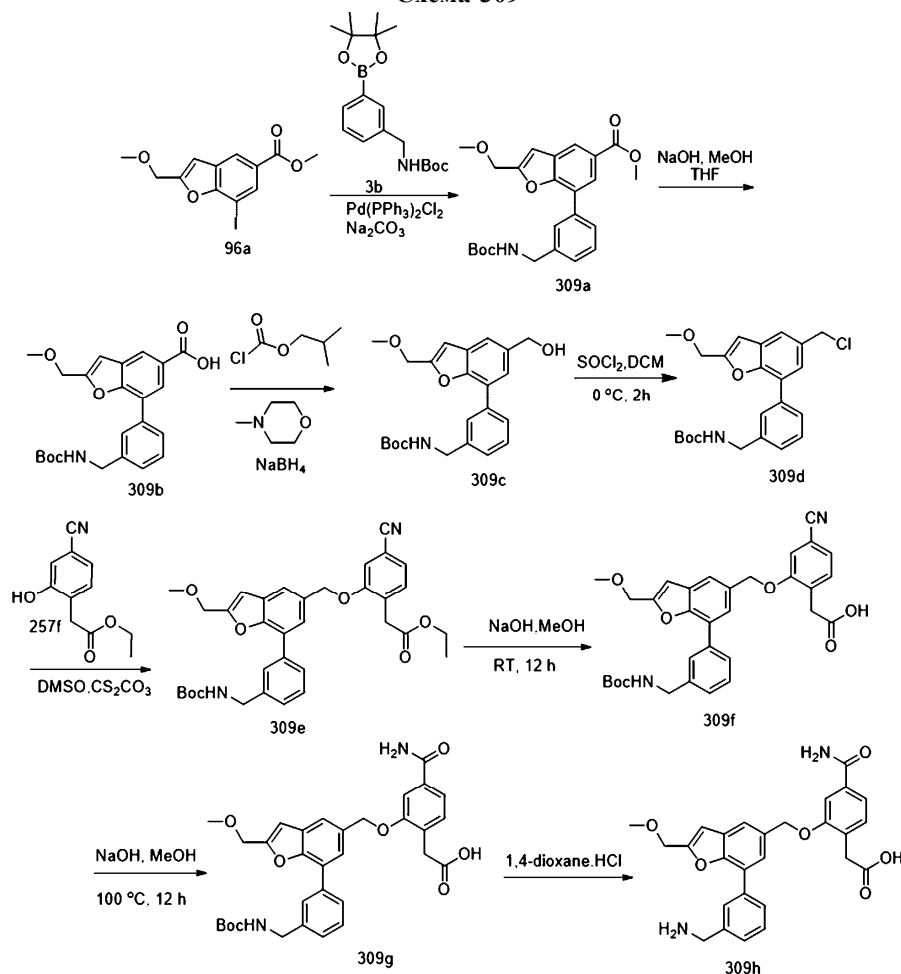
Соединение 308g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308f) (135 мг, 0,223 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,343 мл, 4,45 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308g) (113 мг); МС (ЭСИ+): 506,2 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)уксусной кислоты (308h).

Соединение 308h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)ацетата (308g) (113 мг, 0,223 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл), используя раствор гидроксида лития (22 мг, 0,893 ммоль) в воде (0,4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (15 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)-5-хлорфенил)уксусной кислоты (308h) (30 мг, 28% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,33 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,66-7,51 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,14-7,04 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,42 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 478,1 (M+1), (ЭСИ-): 476,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: С, 62,63; Н, 5,91; N, 2,61; наблюдаемое: С, 62,59; Н, 5,85; N, 2,70.

Схема-309



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309h).

Стадия-1. Получение метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (309а).

Соединение 309а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 7-йодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (96а) (500 мг, 1,44 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (625 мг, 1,87 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 г, 0,216 ммоль), K₃PO₄ (919 мг, 4,33 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в n-гептане) метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (309а) (200 мг, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-2. Получение 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (309b).

Соединение 309b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (309а) (1,3 г, 3,05 ммоль) в THF (13 мл) MeOH (39 мл), используя водный раствор гидроксида натрия (13,0 мл, 0,36 г, 9,16 ммоль). Это приводило к получению после обработки метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (309b) (1,2 г, 95,45%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 6,7 Гц, 2H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309с).

Соединение 309с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-(3-

((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (309b) (1,2 г, 2,91 ммоль), используя N-метилморфолин (0,35 г, 3,49 ммоль) в THF (24 мл), изобутилхлорформиат (0,47 г, 3,49 ммоль) и NaBH₄ (0,33 г, 8,74 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-30% EtOAc в н-гептане) трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309c) (1,0 г, 86%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 3H), 7,28 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,28 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,31-4,18 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-4. Получение трет-бутил 3-(5-(хлорметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309d).

Соединение 309d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-257 из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309c) (0,8 г, 2,01 ммоль) в DCM (16 мл), используя SOCl₂ (0,47 г, 4,02 ммоль) и перемешивание при 0°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки трет-бутил 3-(5-(хлорметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309d) (0,8 г, 96%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 3H), 7,28 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,63 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (309e).

Соединение 309e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257 из трет-бутил 3-(5-(хлорметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309d) (0,7 г, 1,68 ммоль) в DMSO (7 мл), используя этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетата (257f) (0,35 г, 1,7 ммоль), Cs₂CO₃ (0,58 г, 1,68 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (309e) (0,5 г, 51%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81-7,59 (м, 4H), 7,59-7,25 (м, 6H), 7,10-6,93 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,66-4,44 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,72 (dm, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 0,95 (т, 3H).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (309f).

Соединение 309f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (309e) (0,5 г, 0,85 ммоль) в MeOH (5 мл), используя раствор NaOH (0,102 г, 2,56 ммоль) в воде (5 мл) при нагревании при 100°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (309f) (0,32 г, 67%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77-7,67 (м, 3H), 7,58 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,53-7,36 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,38 (с, 9H); MS (ЭСИ-): 555,2 (M-1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309g).

Соединение 309g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (309f) (0,3 г, 0,53 ммоль) в MeOH (3 мл), используя раствор NaOH (0,043 г, 1,70 ммоль) в воде (3 мл) при нагревании при 100°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309g) (0,19 г, 61%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,72 (с, 3H), 7,61 (с, 2H), 7,54-7,23 (м, 6H), 6,98 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,70-3,59 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Стадия-8. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309h).

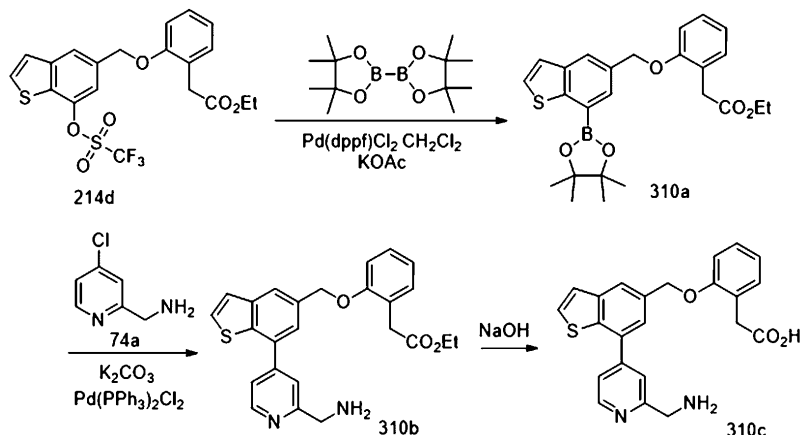
Соединение 309h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309g) (0,18 г, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) при комнатной температуре добавляли 1,4-диоксан.HCl (28%, 1,8 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (309h) (0,025 г, 16%) в виде грязно-белого твердого

вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (с, 3H), 8,02-7,89 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,66-7,26 (м, 7H), 7,01 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,20-4,08 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,32 (с, 3H). Полученное очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [стальная колонка C18, 250 мм × 30 мм, элюировали ACN в воде (содерж. 0,1% TFA) от 0% до 100%] с получением соединения 309h 14 мгс в виде соли TFA;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,20 (с, 3H), 7,98 (с, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,32 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 475,20 (M+1).

Схема-310



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (310с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата(310а).

Соединение 310а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-(трифторметилсульфонилокси)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (214d) (200 мг, 0,422 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (161 мг, 0,632 ммоль), ацетат калия (124 мг, 1,265 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (34 мг, 0,042 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%] этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310а) (118 мг, 62% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (дд, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=5,6, 0,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,41 (с, 12H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310b).

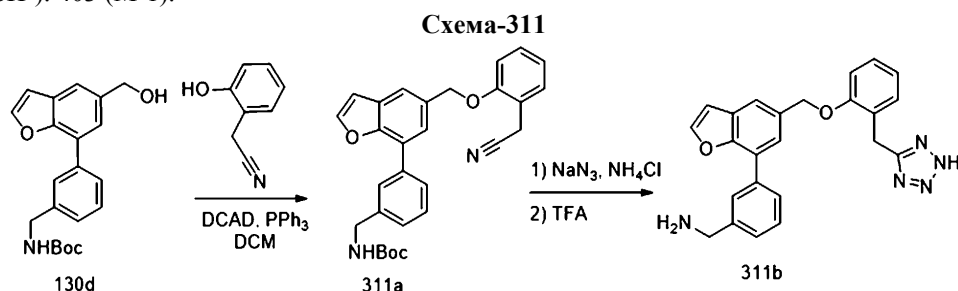
Соединение 310b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310а) (118 мг, 0,261 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (41 мг, 0,287 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (18 мг, 0,026 ммоль) и раствор K₂CO₃ (108 мг, 0,783 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-10% MeOH в DCM] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310b) (47 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 433 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (310с).

Соединение 310с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310b) (47 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл) воде (1 мл), используя NaOH (52 мг, 1,304 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали водой в ацетонитриле от 0% до 60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (310с) (30 мг, 28% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,55-8,30 (м, 3H), 8,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,84 (дд, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,1, 6,6 Гц, 2H), 7,15-7,05 (м, 1H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,41-4,26 (м, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 405

(M+1), (ЭСИ-): 403 (M-1).



Получение (3-(5-((2-(2Н-тетразол-5-ил)метил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (311b).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-((2-(цианометил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (311a).

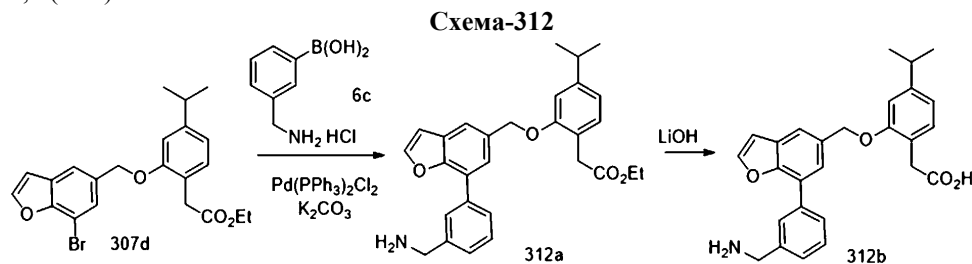
Соединение 311a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (500 мг, 1,415 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (408 мг, 1,556 ммоль), 2-(2-гидроксифенил)ацетонитрил (188 мг, 1,415 ммоль) и бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 571 мг, 1,556 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] трет-бутил 3-(5-((2-(цианометил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (311a) (740 мг) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,21 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (тд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+) 491,2 (M+Na);

Стадия-2. Получение (3-(5-((2-(2Н-тетразол-5-ил)метил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (311b).

К раствору трет-бутил 3-(5-((2-(цианометил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (311a) (740 мг, 1,58 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли хлорид аммония (211 мг, 3,95 ммоль), азид натрия (308 мг, 4,74 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и доводили pH до 5, используя 2 М хлористоводородную кислоту. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного трет-бутил 3-(5-((2-(2Н-тетразол-5-ил)метил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата. Неочищенный материал переносили в DCM (20 мл) добавляли TFA (2,43 мл, 31,6 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] с последующей очисткой посредством препаративной обращенно-фазовой хроматографии на колонке [стальная колонка C18, элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением (3-(5-((2-(2Н-тетразол-5-ил)метил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (311b) (25 мг, 4% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,90 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 4H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,14 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,21-4,11 (м, 2H); МС (ЭСИ+): 412,1 (M+1); (ЭСИ-): 410,1 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (312b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (312a).

Соединение 312a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (307d) (150 мг, 0,348 ммоль) в диоксане

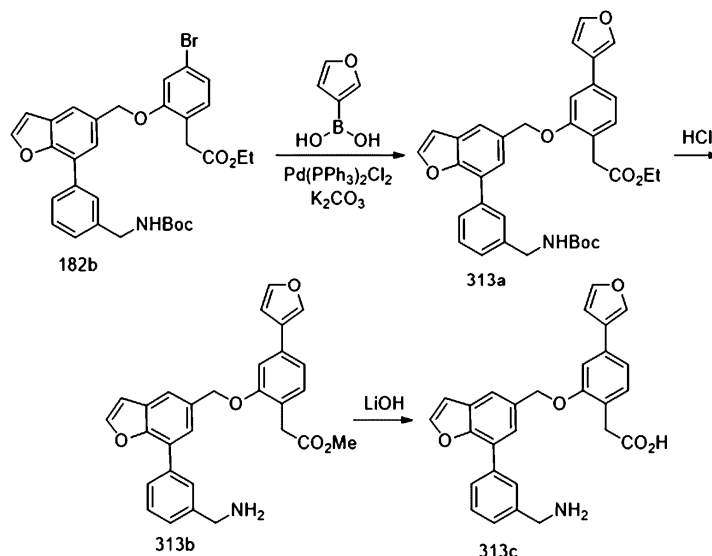
(4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (98 мг, 0,522 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (24 мг, 0,035 ммоль), 2 М водн. K_2CO_3 (0,522 мл, 1,043 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (312а) (115 мг), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 458 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (312b).

Соединение 312b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (312а) (115 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя 2,5 М LiOH (0,417 мл, 1,043 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (312b) (70 мг, 47% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,86 (п, J=7,0 Гц, 1H), 1,21 (с, 3H), 1,19 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 430 (M+1), (ЭСИ-): 428 (M-1).

Схема-313



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)уксусной кислоты (313с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313а).

Соединение 313а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (211 мг, 0,355 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя фуран-3-илбороновую кислоту (59,6 мг, 0,532 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,035 ммоль) и раствор 2 М водн. K_2CO_3 (0,532 мл, 1,065 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-15% этилацетатом в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313а) (159 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 604 (M+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313b).

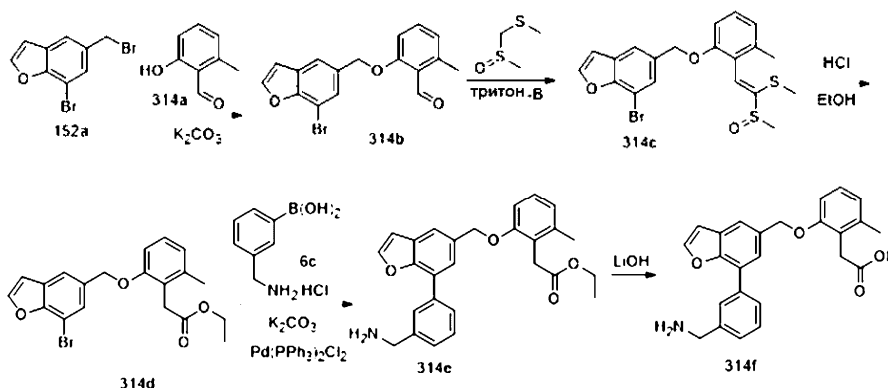
Соединение 313b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313а) (159 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,266 мл, 1,065 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Это приводило к получению после обработки смеси метил и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313b), которую использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+) 468 (метил) и 482 (этил) (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)уксусной кислоты (313с).

Соединение 313с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из смеси метил и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (313b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,710 мл, 1,775 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-3-ил)фенил)уксусной кислоты (313с) (45 мг, 28,0% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 454 (M+1), (ЭСИ-): 452 (M-1).

Схема-314



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (314f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилбензальдегида (314b).

Соединение 314b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2,13 г, 7,34 ммоль), используя 2-гидрокси-6-метилбензальдегид (314a) (1 г, 7,34 ммоль), K₂CO₃ (3,05 г, 22,03 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилбензальдегида (314b) (1,06 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 367,0, 369,0 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((3-метил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (314с).

Соединение 314с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилбензальдегида (314b) (1,0 г, 2,90 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,576 г, 4,64 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (0,658 мл, 1,448 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc в гексане) 7-бром-5-((3-метил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (314с) (579 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 451,00; 452,90 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (314d).

Соединение 314d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((3-метил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (314с) (550 мг, 1,218 ммоль) в этаноле (40 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,218 мл, 4,87 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом и гексаном) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (314d) (350 мг, 71% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,93 (дд, J=8,5, 3,5 Гц, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-

метилфенил)ацетата (314e).

Соединение 314e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (314d) (340 мг, 0,843 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (253 мг, 1,349 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (89 мг, 0,126 ммоль) и раствор K_2CO_3 (350 мг, 2,53 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (314e) (197 мг, 54% выход) в виде бесцветного масла;

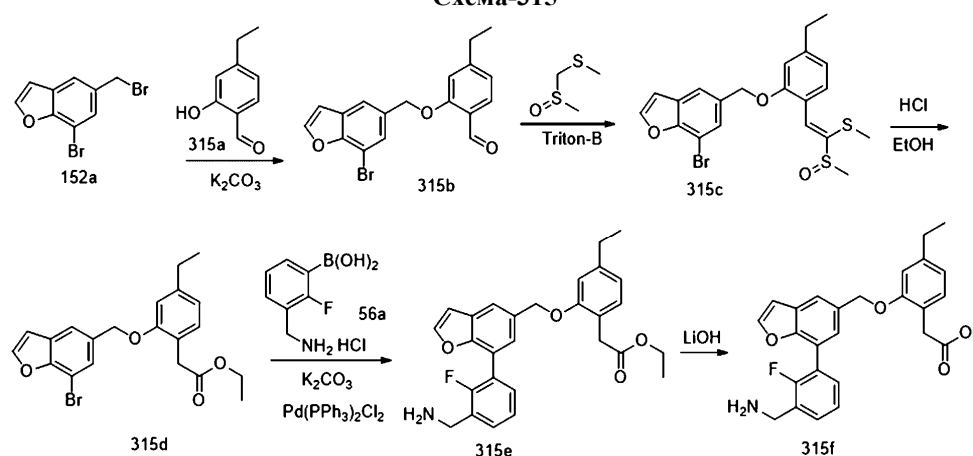
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=7,8, 1,6$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,13 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,95 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 430,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (314f).

Соединение 314f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (314e) (190 мг, 0,442 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл), используя раствор гидроксида лития (42 мг, 1,769 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (314f) (120 мг, 68% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,11 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,10 (M+1), (ЭСИ-): 400,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 66,52; Н, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; наблюдаемое С, 66,68; Н, 5,99; Cl, 7,73; N, 3,17.

Схема-315



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (315f).

Стадия-1. Получение 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилбенальдегида (315b).

Соединение 315b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (819 мг, 2,82 ммоль), используя 4-этил-2-гидроксибенальдегид (314a) (424 мг, 2,82 ммоль; CAS № 161876-64-8), K_2CO_3 (1171 мг, 8,47 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0-7% EtOAc в гексане) 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилбенальдегида (315b) (615 мг, 61% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,74 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,14 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 6,96 (д, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,67 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=7,9, 7,3$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 381/383 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((5-этил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (315c).

Соединение 315c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилбенальдегида (315b) (608 мг, 1,693 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (336 мг, 2,71 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор)

(0,382 мл, 0,846 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки 7-бром-5-((5-этил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (315с) (880 мг) в виде бледно-зеленого масла; МС (ЭСИ+): 465/467 (М+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315d).

Соединение 315d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((5-этил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (315с) (880 мг; из предыдущей стадии-2) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 2,116 мл, 8,46 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-5% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315d) (460 мг, 65% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,76 (дт, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1, 0,7 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,59 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, 3H), 1,07 (т, J=7,1, 0,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417/419 (М+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315е).

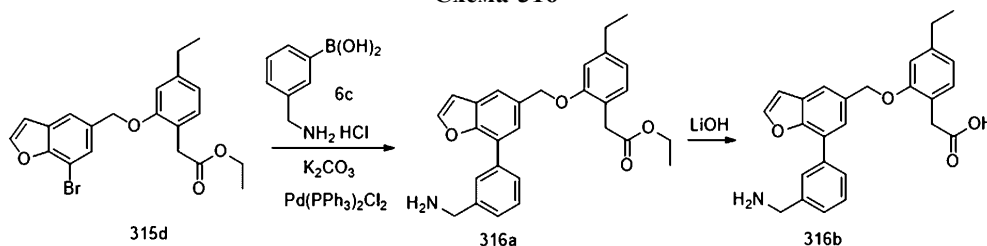
Соединение 315е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315d) (257 мг, 0,616 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (190 мг, 0,924 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (43 мг, 0,062 ммоль) и 3,3 М води. K₂CO₃ (0,560 мл, 1,848 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 3%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315е) (159 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 462 (М+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (315f).

Соединение 315f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315е) (159 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,985 мл, 2,463 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (315f) (113 мг, 42% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,60 (м, 2H), 7,44 (дд, J=13,9, 6,3 Гц, 2H), 7,17-7,02 (м, 2H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,82-6,71 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,59 (к, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 434 (М+1), (ЭСИ-): 432 (М-1); расчет анализа для C₂₆H₂₄FNO₄·HCl·0,5H₂O: С, 65,20; Н, 5,47; Cl, 7,40; N, 2,92; наблюдаемое: С, 65,21; Н, 5,43; Cl, 7,18; N, 2,91.

Схема-316



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (316b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (316а).

Соединение 316а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315d) (200 мг, 0,479 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (117 мг, 0,623 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (34 мг, 0,048 ммоль) и 2 М водн. K₂CO₃ (0,719 мл, 1,438 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (316а) (165 мг) в виде прозрачного

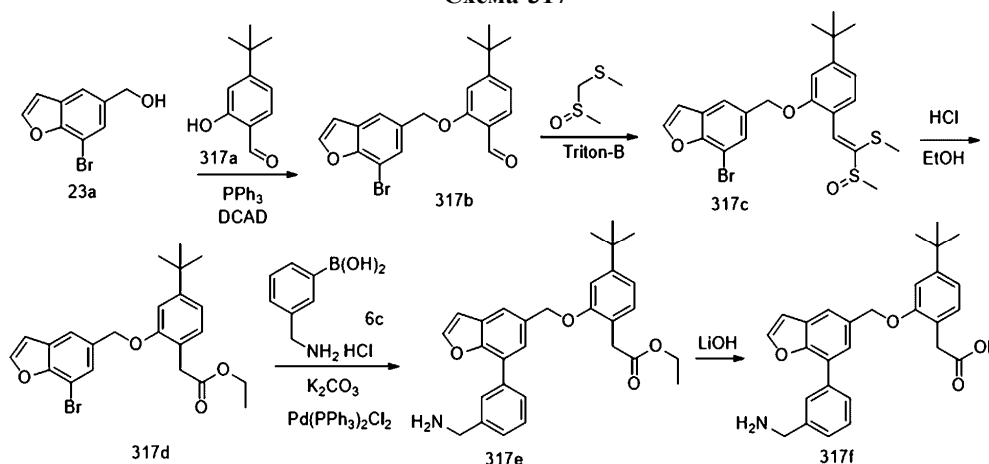
бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 444 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (316b).

Соединение 316b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (316a) (165 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (3 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,767 мл, 1,917 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (316b) (120 мг, 60% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=5,7, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,75 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,60 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,30-1,13 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 416 (M+1), 414 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0,75H₂O: С, 67,09; Н, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; наблюдаемое: С, 67,20; Н, 5,92; Cl, 7,58; N, 3,03.

Схема-317



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)уксусной кислоты (317f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)бензальдегида (317b).

Соединение 317b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (1,09 г, 4,80 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,637 г, 6,24 ммоль), 4-(трет-бутил)-2-гидроксибензальдегид (317a) (0,898 г, 5,04 ммоль; CAS № 66232-34-6) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 2,292 г, 6,24 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель элюировали EtOAc в гексане от 0% до 5%) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)бензальдегида (317b) (554 мг, 30% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 1,30 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 409/411 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((5-(трет-бутил)-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (317c).

Соединение 317c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)бензальдегида (317b) (554 мг, 1,431 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (284 мг, 2,289 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (0,323 мл, 0,715 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки 7-бром-5-((5-(трет-бутил)-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (317c) в виде бледно-зеленого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+) 493/495 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317d).

Соединение 317d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((5-(трет-бутил)-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (317c) (неочищенного из предыдущей стадии-2) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,431 мл, 5,72 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317d)

(440 мг, 69% выход) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,19-7,05 (м, 3H), 6,92 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,02 (дд, J=7,9, 6,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,27 (с, 9H), 1,08 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 445/447(M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317e).

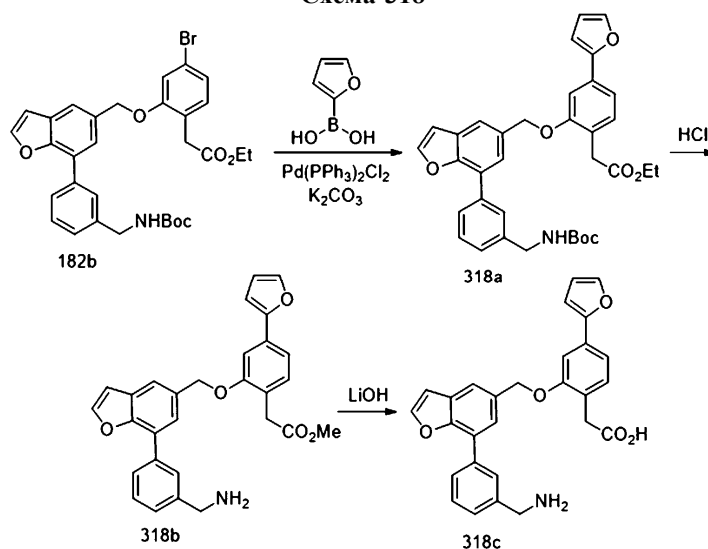
Соединение 317e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317d) (166 мг, 0,373 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (91 мг, 0,485 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (26 мг, 0,037 ммоль) и 2 М водн. K_2CO_3 (0,559 мл, 1,118 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317e) (124 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 472 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)уксусной кислоты (317f).

Соединение 317f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)ацетата (317e) (из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,596 мл, 1,491 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трет-бутил)фенил)уксусной кислоты (317f) (80 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,27 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 444 (M+1), 442 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 67,53; H, 6,48; Cl, 7,12; N, 2,81; наблюдаемое: C, 67,55; H, 6,43; Cl, 6,97; N, 2,89.

Схема-318



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)уксусной кислоты (318с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)ацетата (318а).

Соединение 318а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (304 мг, 0,511 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя фуран-2-илбороновую кислоту (86 мг, 0,767 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (36 мг, 0,051 ммоль) и раствор 2 М водн. K_2CO_3 (0,767 мл, 1,534 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали 0-20% этилацетатом в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)ацетата (318а) (230 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 604 (M+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-

ил)фенил)ацетата (318b).

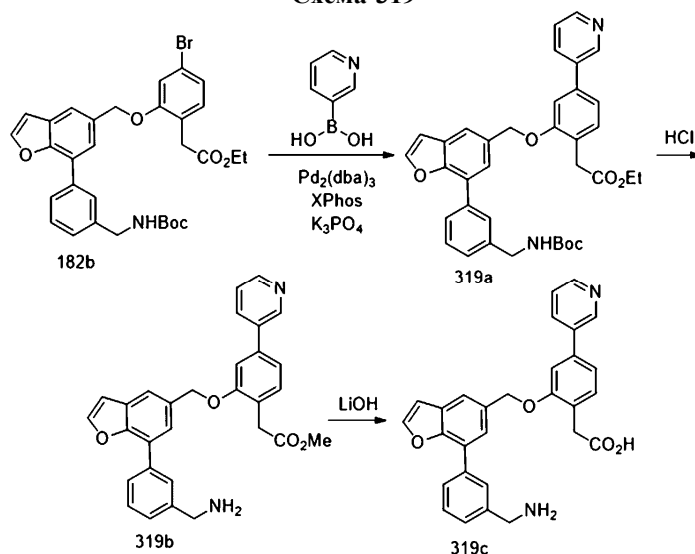
Соединение 318b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)ацетата (318a) (230 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,767 мл, 3,07 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)ацетата (318b), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 468 (метил) и 482 (этил) (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)уксусной кислоты (318c).

Соединение 318c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из смеси метил и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)ацетата (318b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (1,023 мл, 2,56 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(фуран-2-ил)фенил)уксусной кислоты (318c) (107 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,27 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 454 (M+1), 452 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₃NO₅·HCl·H₂O: C, 66,21; H, 5,16; Cl, 6,98; N, 2,76; наблюдаемое: C, 66,50; H, 5,00; Cl, 6,57; N, 2,69.

Схема-319



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (319c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетата (319a)

Раствор этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (240 мг, 0,404 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (74,4 мг, 0,606 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,0 мг, 0,040 ммоль), XPhos (38,5 мг, 0,081 ммоль), и 1,27 М водн. K₃PO₄ (0,636 мл, 0,807 ммоль) в n-BuOH (4 мл) во флаконе для сцинтилляционного анализа нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Полученную темно-красную смесь фильтровали, и промывали твердое вещество EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом до сухости для удаления n-BuOH. Остаток переносили в EtOAc (50 мл), промывали H₂O (2×25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетата (319a) (90 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 593 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетата (319b).

Соединение 319b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-

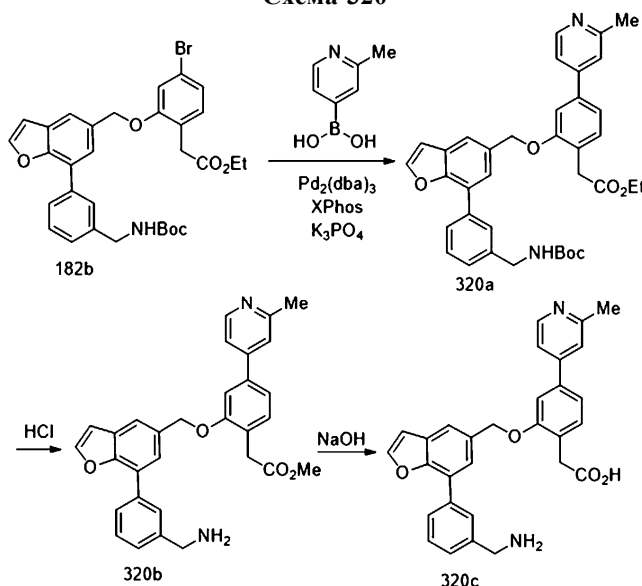
ил)фенил)ацетата (319а) (90 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,505 мл, 2,019 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетата (319b); МС (ЭСИ+): 479 (метил, М+1), 493 (этил, М+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (319с).

Соединение 319с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетата (319b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,646 мл, 1,615 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (319с) (55 мг, 29% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,38 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,87-7,76 (м, 2H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,15 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 465 (М+1); расчет анализа для C₂₉H₂₄N₂O₄·2HCl·3,75H₂O: С, 57,57; Н, 5,58; Cl, 11,72; N, 4,63; наблюдаемое: С, 57,68; Н, 5,33; Cl, 11,01; N, 4,72.

Схема-320



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (320с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320а).

Соединение 320а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-319 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (290 мг, 0,488 ммоль), используя (2-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту (100 мг, 0,732 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,049 ммоль), XPhos (47 мг, 0,098 ммоль), и 1,27 М водн. K₃PO₄ (0,768 мл, 0,976 ммоль) в n-BuOH (4 мл) в скintillationном флаконе при нагревании при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-60% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320а) (126 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 607 (М+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320b).

Соединение 320b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320а) (126 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,610 мл, 2,439 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320b); МС (ЭСИ+): 493 (метил, М+1), 507 (этил, М+1).

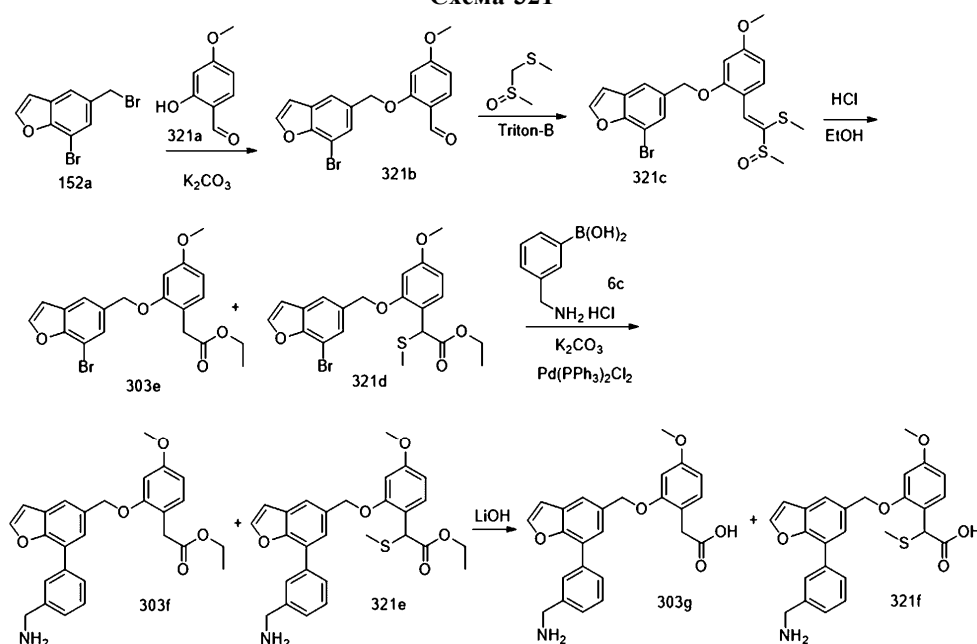
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-

метилпиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (320с).

Соединение 320с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4 из смеси of метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)ацетата (320b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл), используя NaOH (58,5 мг, 1,463 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (320с) (90 мг, 39% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,74-8,48 (м, 3H), 8,36 (с, 1H), 8,31-8,20 (м, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (т, J=4,7 Гц, 1H), 7,87-7,70 (м, 3H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,14 (п, J=6,4 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,79 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 479 (M+1); расчет анализа для C₃₀H₂₆N₂O₄·2HCl·3H₂O: C, 59,51; H, 5,66; Cl, 11,71; N, 4,63; наблюдаемое: C, 59,25; H, 5,73; Cl, 11,94; N, 4,66.

Схема-321



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)уксусной кислоты (321f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксибензальдегида (321b).

Соединение 321b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (1,5 г, 5,17 ммоль), используя 2-гидрокси-4-метоксибензальдегид (321a) (0,866 г, 5,69 ммоль), K₂CO₃ (2,145 г, 15,52 ммоль) в DMF (15 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксибензальдегида (321b) (1,739 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,68 (ддд, J=8,7, 2,3, 0,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

Стадия-2.

Получение

7-бром-5-((5-метокси-2-(2-(метилсульфинил)-2-

(метилтио)винил)фенокс)метил)бензофурана (321c).

Соединение 321c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксибензальдегида (321b) (1,73 г, 4,79 ммоль) в THF (25 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,19 г, 9,58 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (1,088 мл, 2,395 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах) 7-бром-5-((5-метокси-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокс)метил)бензофурана (321c) (1,92 г, 86% выход) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e) и этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетата (321d).

Соединение 303e и 321d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((5-метокси-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (321c) (1,9 г, 4,07 ммоль) в этаноле (50 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 4,07 мл, 16,26 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e) и этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетата (321d) (1,002 г, 59% выход) в виде неразделимой смеси, которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303f) и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетата (321e).

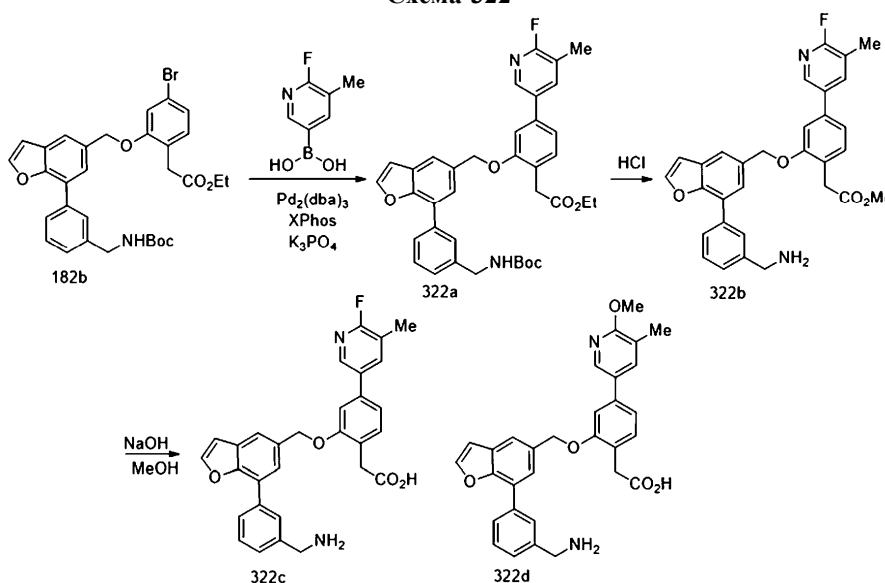
Соединение 303f и 321e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из смесей этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303e) и этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетата (321d), полученных из предыдущей стадии-3 (1,00 г, 2,385 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (0,671 г, 3,58 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,251 г, 0,358 ммоль) и K₂CO₃ (0,989 г, 7,16 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 11 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) неразделяемой смеси этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303f) и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетата (321e) (800 мг, 75% выход), коричневое масло; МС (ЭСИ+): 492,1 (M+1), (ЭСИ-): 490,1 (M-1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)уксусной кислоты (321f).

Соединение 321f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из смеси, содержащей этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (303f) и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)ацетат (321e) (883 мг, 1,796 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH (10 мл) THF (10 мл) воде (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (129 мг, 5,39 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (250 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (303g) (50 мг, 0,120 ммоль, 7% выход) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-2-(метилтио)уксусной кислоты (321f) (190 мг, 23% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (с, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,00 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 464,20 (M+1), (ЭСИ-): 462,10 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₅S·HCl·1,5H₂O: C, 59,25; H, 5,55; Cl, 6,73; N, 2,66; наблюдаемое: C, 59,38; H, 5,18; Cl, 7,06; N, 2,76.

Схема-322



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-

ил)фенил)уксусной кислоты (322с) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (322d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322а).

Соединение 322а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-319 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (290 мг, 0,488 ммоль), используя 6-фтор-5-метилпиридин-3-илбороновую кислоту (113 мг, 0,732 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,049 ммоль), XPhos (47 мг, 0,098 ммоль), и 1,27 М водн. К₃РO₄ (0,768 мл, 0,976 ммоль) в n-BuOH (4 мл) в сцинтилляционном флаконе при нагревании при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322а) (159 мг) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (ддд, J=9,6, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 3H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 3H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322b).

Соединение 322b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322а) (159 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,610 мл, 2,439 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322b); МС (ЭСИ+): 511 (метил, M+1), 525 (этил, M+1).

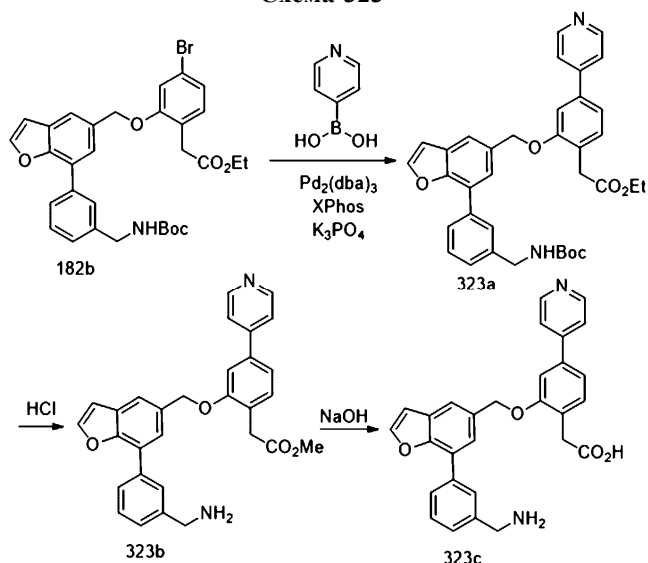
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (322с) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (322d).

Соединение 322с и 322d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4 из смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)ацетата (322b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл), используя NaOH (58,5 мг, 1,463 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (322с) (55 мг, 23% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70-8,42 (м, 3H), 8,39 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (дт, J=5,5, 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,59 (д, J=5,2 Гц, 2H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,14 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,32 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ -75,59; МС (ЭСИ+): 497 (M+1), (ЭСИ-): 495 (M-1) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)фенил)уксусной кислоты (322d) (16 мг, 7% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 3H), 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (дт, J=5,7, 2,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,21 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 509 (M+1), (ЭСИ-): 507 (M-1).

Схема-323



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (323c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323a).

Соединение 323a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-319 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (323 мг, 0,543 ммоль), используя пиридин-4-илбороновую кислоту (100 мг, 0,815 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 мг, 0,054 ммоль), XPhos (52 мг, 0,109 ммоль), и 1,27 М водн. K_3PO_4 (0,856 мл, 1,087 ммоль) в *n*-BuOH (4 мл) в скintилляционном флаконе при нагревании при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-60% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323a) (137 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 593 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323b).

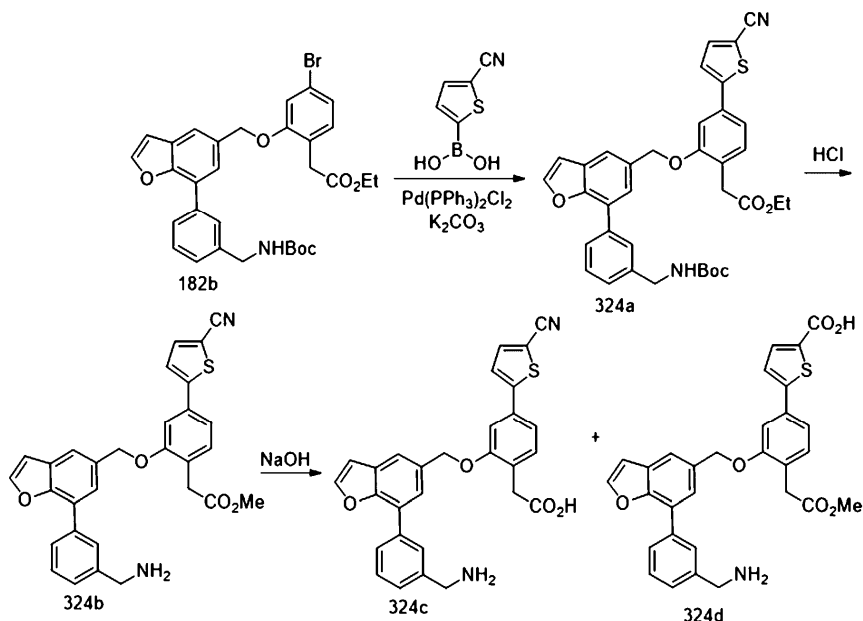
Соединение 323b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323a) (137 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,679 мл, 2,72 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323b); МС (ЭСИ+): 479 (метил, M+1), 493 (этил, M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (323c).

Соединение 323c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4 из смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетата (323b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл), используя NaOH (87 мг, 2,173 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(пиридин-4-ил)фенил)уксусной кислоты (323c) (55 мг, 22% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 8,52 (с, 3H), 8,36 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (дт, $J=6,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=7,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,67-7,54 (м, 3H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,14 (к, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 465 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 58,88; H, 5,32; Cl, 13,48; N, 4,74; наблюдаемое: C, 58,90; H, 5,13; Cl, 13,64; N, 4,75.

Схема-324



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)уксусной кислоты (324с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324а).

Соединение 324а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (312 мг, 0,525 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (5-цианотиофен-2-ил)бороновую кислоту (88 мг, 0,577 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37 мг, 0,052 ммоль) и раствор 2 М водн. K₂CO₃ (0,787 мл, 1,574 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-25% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324а) (148 мг) в виде прозрачного бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 4H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 3H), 7,39-7,28 (м, 3H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324b).

Соединение 324b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324а) (148 мг, со стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,656 мл, 2,62 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324b); МС (ЭСИ+): 509 (M+1), (ЭСИ-): 507 (M-1).

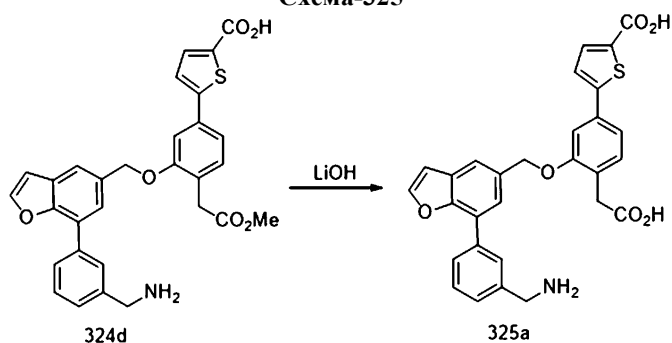
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)уксусной кислоты (324с).

Соединение 324с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4 из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)ацетата (324b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл), используя NaOH (105 мг, 2,62 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(5-цианотиофен-2-ил)фенил)уксусной кислоты (324с) (20 мг, 8% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,94 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,64 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 495 (M+1) и 5-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил)тиофен-2-карбоновой кислоты (324d) (65 мг, 24% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,94 (дт, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,69 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 528 (M+1).

Схема-325

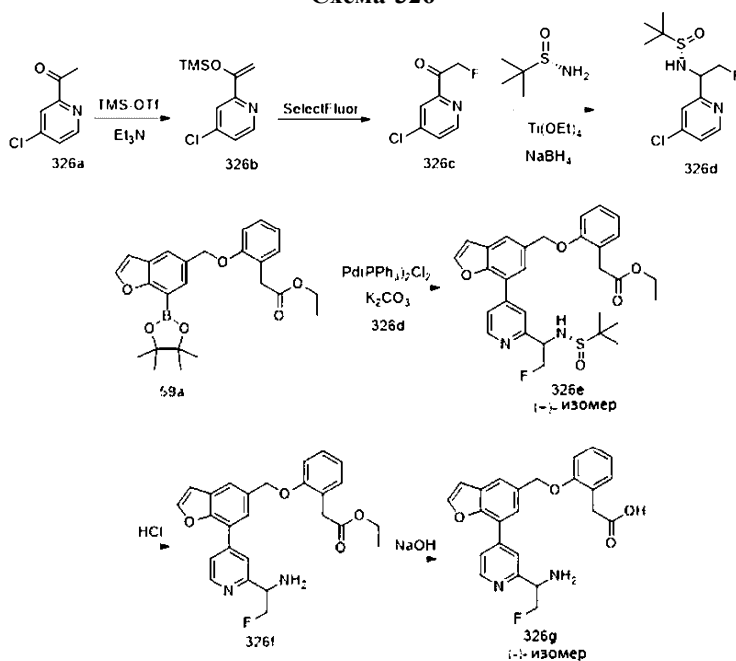


Получение 5-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)фенил)тиофен-2-карбоновой кислоты (325a).

Соединение 325a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из 5-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил)тиофен-2-карбоновой кислоты (324d) (60 мг, 0,114 ммоль) в MeOH (3 мл), используя водн. 2,5 М LiOH (0,455 мл, 1,137 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 60%] 5-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)фенил)тиофен-2-карбоновой кислоты (325a) (38 мг, 65% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,94 (дт, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,66-7,51 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 514 (M+1), (ЭСИ-): 512 (M-1).

Схема-326



Получение (-)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (326g).

Стадия-1. Получение 4-хлор-2-(1-((триметилсилил)окси)винил)пиридин (326b).

К раствору 1-(4-хлорпиридин-2-ил)этанона (326a) (5,0 г, 32,1 ммоль; CAS № 60159-37-7) и Et_3N (9,76 г, 96 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли TMS-OTf (14,29 г, 64,3 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям в атмосфере азота и перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Раствор промывали H_2O (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-(1-((триметилсилил)окси)винил)пиридина (326b) в виде оранжевого масла, которое использовали как есть на следующей стадии без очистки; МС (ЭСИ+): 228/230 (M+1).

Стадия-2. Получение 1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтанола (326с).

К раствору 4-хлор-2-(1-((триметилсилил)окси)винил)пиридина (326b) (из предыдущей стадии-1) в MeCN (20 мл) добавляли SelectFluor (14,80 г, 41,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и H₂O (30 мл) и продолжали перемешивание в течение 15 мин. Органический слой отделяли и экстрагировали EtOAc (2×25). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали 0-2% EtOAc в гексане) с получением 1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтанола (326с) (1,80 г, 10,37 ммоль, 32,3% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (дд, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 8,01 (дт, J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=5,3, 2,1 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,85 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -235,43; МС (ЭСИ+): 174/176 (M+1).

Стадия-3. Получение (S)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (326d).

К раствору 1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтанола (326с) (600 мг, 3,46 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (838 мг, 6,91 ммоль) добавляли раствор Ti(OEt)₄ (2366 мг, 10,37 ммоль) в THF (20 мл) и нагревали при 65°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученный темно-красный раствор охлаждали до -48°C и добавляли по каплям к раствору NaBH₄ (436 мг, 11,52 ммоль) в THF (5 мл) при -48°C и перемешивали при -48°C в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно гасили MeOH, выливали в солевой раствор (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Твердый остаток удаляли фильтрацией, осадок промывали EtOAc (50 мл) и отделяли органический слой. Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) с получением (S)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (326d) (127 мг, 13% выход) в виде оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=5,3, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,92-4,48 (м, 3H), 1,15 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,53; МС (ЭСИ+) 279/281 (M+1).

Стадия-4. Получение (+)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326е).

Соединение 326е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (219 мг, 0,501 ммоль) в диоксане (9 мл), используя (S)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (326d) (127 мг, 0,456 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (48 мг, 0,068 ммоль) и раствор K₂CO₃ (189 мг, 1,367 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0-50% этилацетатом в гексанах) (+)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326е) (98 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 553 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +40,0 (с=0,01, MeOH).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326f).

Соединение 326f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (+)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326е) (98 мг; из предыдущей стадии-4) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане; 0,569 мл, 2,278 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали DMA 80 в дихлорметане) этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326f), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 435 (M+1).

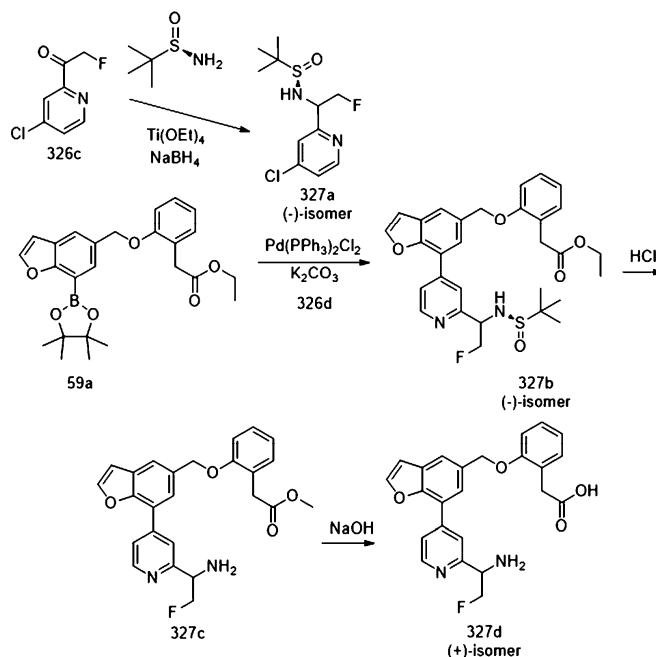
Стадия-6. Получение (-)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (326g).

Соединение 326g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (326f) (из предыдущей стадии-5) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя NaOH (55 мг, 1,367 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] (-)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (326g) (15 мг, 8% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 3H), 8,80 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=9,9, 1,9 Гц, 2H), 8,05 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 2H), 7,25 (дд, J=8,1, 6,4 Гц, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,91 (тд,

$J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,13-4,79 (м, 3H), 3,62 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -226,50; МС (ЭСИ+): 421 (M+1), (ЭСИ-): 419 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = -9,23$ (с=0,13, MeOH).

Схема-327



Получение (+)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (327d).

Стадия-1. Получение (-)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (327a).

Соединение 327a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-326 из 1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтанона (326с) (500 мг, 2,88 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (367 мг, 3,02 ммоль), используя раствор $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1314 мг, 5,76 ммоль) в THF (20 мл) при нагревании при 65°C в течение 16 ч в атмосфере азота с последующим восстановлением имина, достигнутым с использованием раствора NaBH_4 (436 мг, 11,52 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивании при -48°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) (-)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (327a) (82 мг, 10% выход) в виде оранжевого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=5,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,88-4,50 (м, 3H), 1,16 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -222,53; МС (ЭСИ+): 279/281 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = -40,00$ (с=0,03, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327b).

Соединение 327b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (141 мг, 0,324 ммоль) в диоксане (9 мл), используя (-)-N-(1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (327a) (82 мг, 0,294 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31 мг, 0,044 ммоль) и раствор K_2CO_3 (122 мг, 0,882 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0-50% этилацетатом в гексанах) (-)-этил 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327b) (72 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 553 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = -22,82$ (с=0,035, MeOH).

Стадия-3. Получение метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327с).

Соединение 327с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (-)-этил 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327b) (72 мг; из предыдущей стадии-2 в MeOH (5 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане; 0,588 мл, 2,353 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327с); МС (ЭСИ+): 435 (метил, M+1), 449 (этил, M+1).

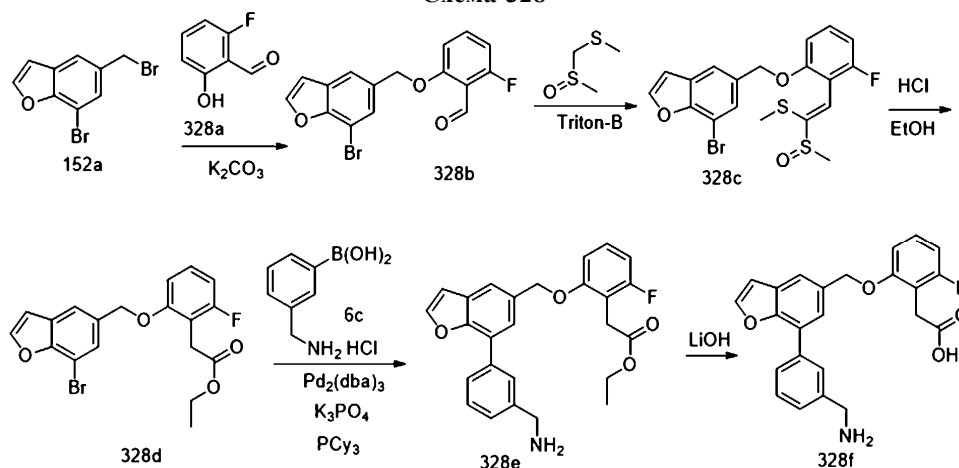
Стадия-4. Получение (+)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (327d).

Соединение 327d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из смеси метиловых и этиловых сложных эфиров 2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (327с) (из предыдущей стадии-3) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя NaOH (47 мг, 1,177 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] (+)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2-фторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (327d) (19 мг, 16% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (с, 3H), 8,80 (дд, J=5,3, 0,7 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,1, 6,6 Гц, 2H), 7,17-7,05 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,08-4,79 (м, 3H), 3,61 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -226,26; МС (ЭСИ+): 421 (M+1), 419 (M-1); оптическое вращение [α]_D = +10,73 (с=0,205, MeOH).

Схема-328



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (328f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторбензальдегида (328b).

Соединение 328b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (2,069 г, 7,14 ммоль), используя 2-фтор-6-гидроксibenзальдегида (328a) (1 г, 7,14 ммоль), K₂CO₃ (2,96 г, 21,41 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 50% этилацетата в гексанах) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторбензальдегида (328b) (2,05 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (дд, J=1,3, 0,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (тд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 6,92 (дтд, J=10,8, 8,4, 0,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -115,52; МС (ЭСИ+): 370,9 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (328с).

Соединение 328с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторбензальдегида (328b) (2 г, 5,73 ммоль) в THF (30 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,139 г, 9,17 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 0,521 мл, 2,86 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0-100% EtOAc в гексанах) 7-бром-5-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (328с) (795 мг, 31% выход) в виде бесцветного геля;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -110,68.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328d).

Соединение 328d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (328с) (790 мг, 1,735 ммоль) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 2,169 мл, 8,67 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали от 0 до 100% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328d) (626 мг, 89% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,84 (ддд, J=9,3, 8,3, 0,9 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,82.

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328e).

Соединение 328e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328d) (300 мг, 0,737 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (167 мг, 1,105 ммоль), трикалийфосфат (1,3 М, 1,7 мл, 2,21 ммоль), трициклогексилфосфин (62 мг, 0,221 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (68 мг, 0,074 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали от 0 до 100% DMA80 в DCM] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328e) (176 мг, 55% выход).

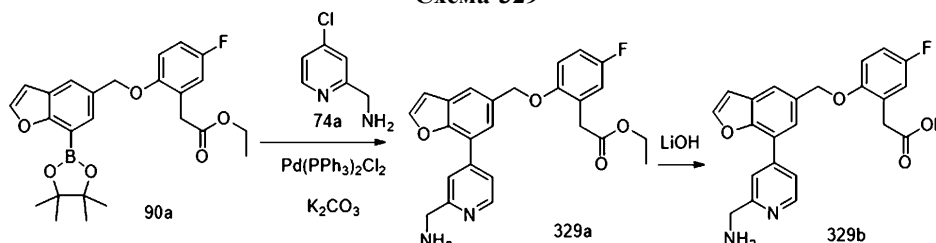
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,09-6,97 (м, 2H), 6,83 (т, J=8,7 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -116,84; МС (ЭСИ+): 434,1 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (328f).

Соединение 328f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (328e) (175 мг, 0,404 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя 2N гидроксид лития (0,807 мл, 1,615 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (328f) (57 мг, 35% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,92 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (т, J=8,7 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -116,60; МС (ЭСИ+): 406,1 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 62,07; Н, 5,10; N, 3,02; наблюдаемое: С, 62,26; Н, 4,88; N 3,07.

Схема-329



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (329b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (329a).

Соединение 329a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (90a) (0,21 г, 0,46 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (0,10 г, 0,69 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,05 г, 0,07 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,16 г, 1,16 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (329a) (0,12 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 433,2 (M-1).

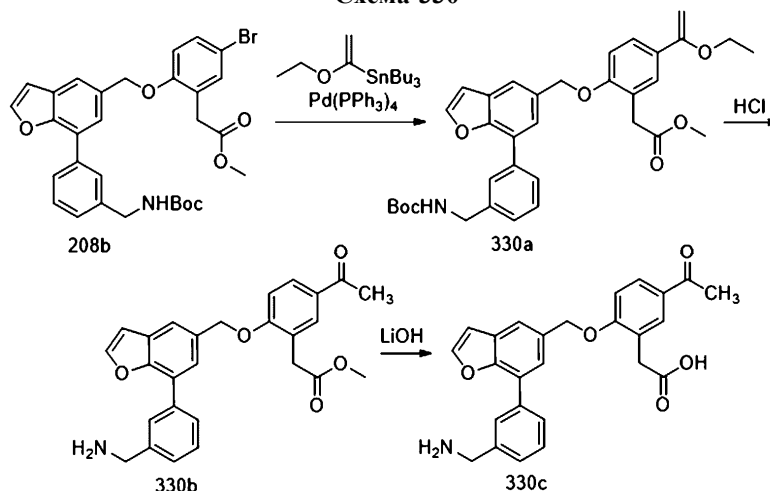
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (329b).

Соединение 329b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (329a) (0,12 г, 0,27 ммоль) в MeOH/THF (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,09 г, 2,17 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (329b) (0,07 г,

59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (дд, $J=5,3, 0,7$ Гц, 1H), 8,52 (с, 3H), 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,21-7,01 (м, 4H), 5,27 (с, 2H), 4,31 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,05; МС (ЭСИ+): 407,9 (M+1); расчет анализа для: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 55,56; H, 4,81; Cl, 12,48; N, 5,63; наблюдаемое: C, 55,22; H, 4,58; Cl, 12,48; N, 5,67.

Схема-330



Получение 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (330с).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(1-этоксивинил)фенил)ацетата (330а).

К раствору метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (0,2 г, 0,35 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,153 мл, 0,45 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 г, 0,03 ммоль), полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2×50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 50%] с образованием метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(1-этоксивинил)фенил)ацетата (330а) (0,05 г, 25% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 494,9 (M-Вос+Na).

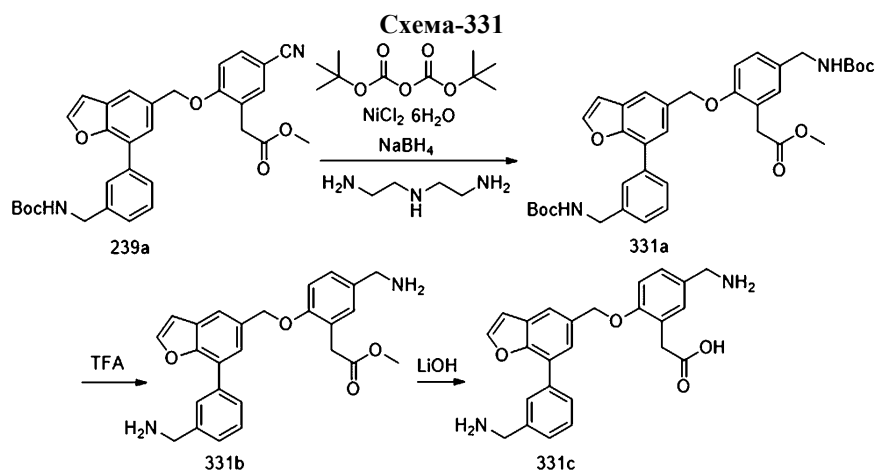
Стадия-2. Получение метил 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (330b).

Соединение 330b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-(1-этоксивинил)фенил)ацетата (330а) (0,05 г, 0,09 ммоль) в метаноле (3 мл), используя хлористоводородную кислоту (4 М в 1,4-диоксане, 0,66 мл, 2,62 ммоль). Это приводило к получению после обработки метил 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (330b) (0,04 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 440,0 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (330с).

Соединение 330с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (330b) (0,05 г, 0,11 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,04 г, 0,90 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 50%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(5-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (330с) (0,02 г, 41% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,35 (с, 1H), 8,28 (с, 3H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97-7,83 (м, 3H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,51 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 430,0 (M+1).



Получение 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (331c).

Стадия-1. Получение метил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331a).

Соединение 331a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из метил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-цианофенил)ацетата (239a) (0,06 г, 0,11 ммоль) в безводном метаноле (5 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (7 мг, 0,03 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат [(Boc)₂O] (0,08 г, 0,34 ммоль), борогидрид натрия (0,03 г, 0,68 ммоль) и гашение N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,03 мл, 0,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 4 г, элюировали этилацетатом/гексанами от 0 до 60%) метил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331a) (0,03 г, 47% выход) в виде бледно-желтого воскоподобного вещества; МС (ЭСИ+): 531,0 (M+Boc+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331b).

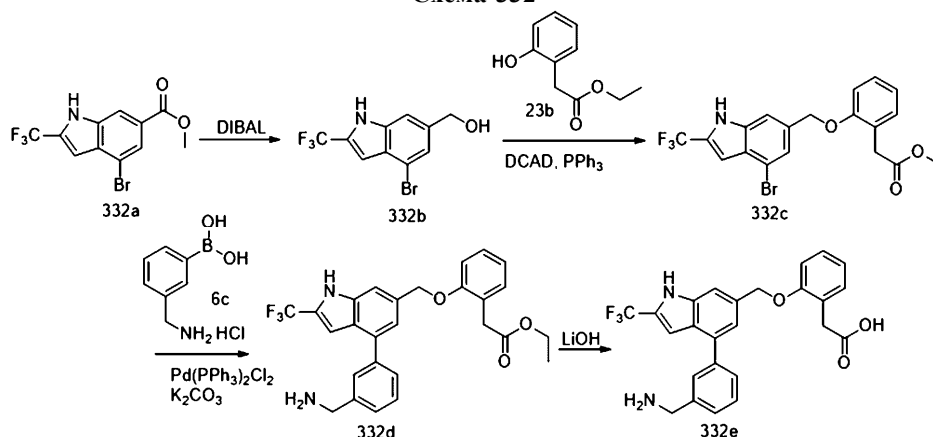
Соединение 331b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331a) (0,03 г, 0,05 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,08 мл, 1,08 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0% до 50%] метил 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331b) (0,02 г, 100% выход) в виде прозрачного воскоподобного вещества; МС (ЭСИ+): 431,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (331c).

Соединение 331c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (331b) (0,04 г, 0,09 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,03 г, 0,74 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(5-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (331c) (0,02 г, 47% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (с, 1H), 8,45 (с, 3H), 8,26 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 417,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 415,1 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₄N₂O₄·3HCl·2H₂O: С, 55,25; Н, 5,94; Cl, 13,05; N, 5,15; наблюдаемое: С, 54,92; Н, 5,64; Cl, 13,41; N, 5,17.

Схема-332



Получение 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (332e).

Стадия-1. Получение (4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метанола (332b).

Соединение 332b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из метил 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-карбоксилата (332a) (1,29 г, 4,01 ммоль; CAS № 2089041-22-3; получен в соответствии с процедурой, описанной Yang, Xinye et al.; в Faming Zhuanli Shenqing, 106478500, 08 марта 2017 г.) в DCM (25 мл), используя 1 M DIBAL-H в DCM (10,01 мл, 10,01 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-50% EtOAc в гексане) (4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метанола (332b) (1,05 г, 89% выход) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ-): 293,0 и 291,9 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-2-((4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332c).

Соединение 332c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метанола (332b) (0,5 г, 1,70 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (0,58 г, 2,21 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,40 г, 2,21 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,81 г, 2,21 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагелевая колонка 12 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексанах от 0% до 30%] этил 2-2-((4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332c) (0,15 г, 19% выход) в виде белого масла; МС (ЭСИ-): 456,0 и 454,0 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332d).

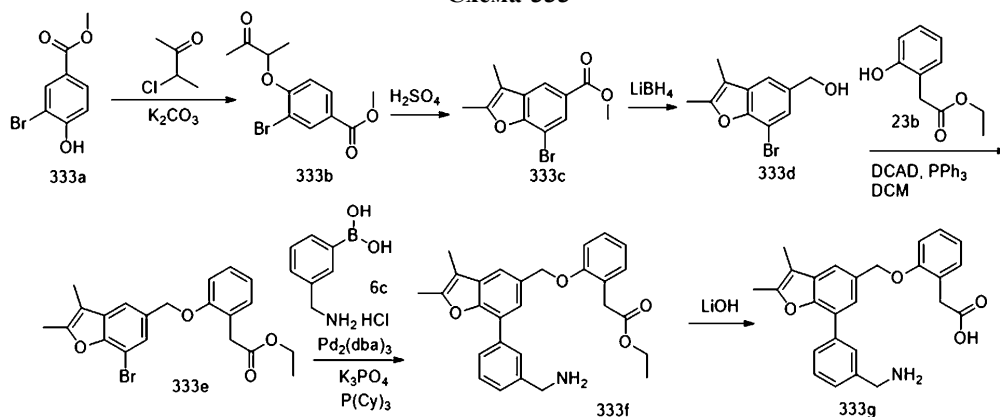
Соединение 332d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-2-((4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332c) (0,15 г, 0,33 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,09 г, 0,49 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,46 г, 0,99 ммоль) в воде (2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,04 г, 0,05 ммоль) и нагревание в атмосфере Ar при 90°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0 до 30%] этил 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332d) (0,1 г, 63% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 483,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (332e).

Соединение 332e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (332d) (0,1 г, 0,21 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,04 г, 0,83 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-2-((4-(3-(аминометил)фенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (332e) (3 мг, 3% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,56 (с, 1H), 12,18 (с, 1H), 8,23 (с, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (т, J=7,0 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,16 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -58,73; МС (ЭСИ+): 455,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 453,1 (M-1).

Схема-333



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (333g).

Стадия-1. Получение метил 3-бром-4-((3-оксобутан-2-ил)окси)бензоата (333b).

К раствору метил 3-бром-4-гидроксибензоата (333a) (50 г, 216 ммоль) и 3-хлорбутан-2-она (21,86 мл, 216 ммоль) в безводном ацетоне (240 мл) добавляли K_2CO_3 (90 г, 649 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и полученный остаток перекристаллизовали из смеси ацетона-гексана. Твердое вещество собирали фильтрацией и маточный раствор очищали флэш-хроматографией на колонке [(силикагель, 320 г, элюировали этилацетатом/гексаном от 0 до 30%)] с получением метил 3-бром-4-((3-оксобутан-2-ил)окси)бензоата (333b) (56,1 г, 86% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,20 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,50 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение метил 7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-карбоксилата (333c).

К метил 3-бром-4-((3-оксобутан-2-ил)окси)бензоата (333b) (56 г, 186 ммоль) добавляли серную кислоту (41,7 мл, 744 ммоль) при температуре охлаждения льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и нагревали при $50^\circ C$ в течение 1 ч. Смесь перекристаллизовали из EtOH с получением метил 7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-карбоксилата (333c) (29,5 г, 56% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,45 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,19 (д, $J=1,0$ Гц, 3H).

Стадия-3. Получение (7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метанола (333d).

Соединение 333d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-карбоксилата (333c) (10 г, 35,3 ммоль) в THF (150 мл), используя $LiBH_4$ (17,66 мл, 70,6 ммоль) и MeOH (2,86 мл, 70,6 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 60%] (7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метанола (333d) (7,05 г, 78% выход) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,44-7,35 (м, 2H), 5,29 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,56 (дт, $J=5,8, 0,7$ Гц, 2H), 2,41 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,13 (д, $J=0,9$ Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333e).

Соединение 333e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метанола (333d) (1 г, 3,92 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (1,131 г, 4,31 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,777 г, 4,31 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,583 г, 4,31 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333e) (704 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,55 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,02 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,42 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,14 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333f).

Соединение 333f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333e) (300 мг, 0,719 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (163 мг, 1,078 ммоль), три-

калийфосфат (1,3 М, 1,7 мл, 2,2 ммоль), трициклогексилфосфин (61 мг, 0,216 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 мг, 0,072 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 125°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали DCM/DMA80] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333f) (164 мг, 51% выход).

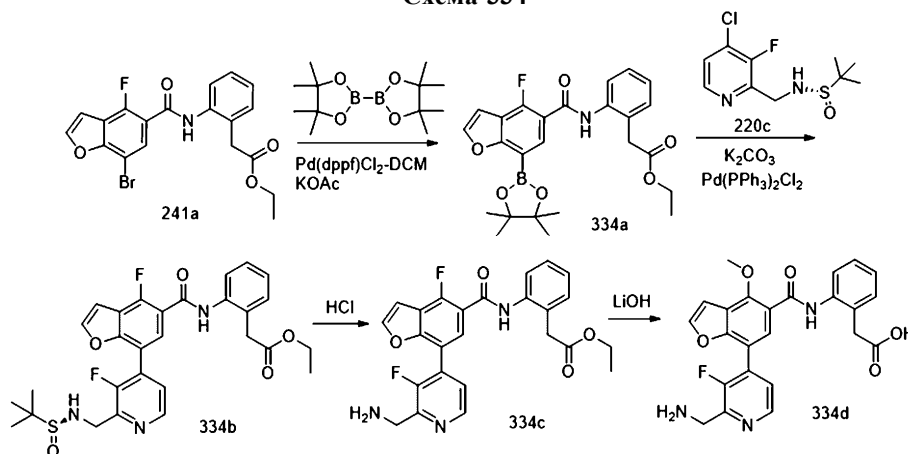
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,37 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,41 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,17 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 444,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (333g).

Соединение 333g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (333f) (160 мг, 0,361 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор водн. 1N гидроксида лития (1,082 мл, 1,082 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2,3-диметилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (333g) (120 мг, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00-7,87 (м, 2H), 7,64-7,47 (м, 4H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,2 (M+1); (ЭСИ-): 414,0 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 67,09; Н, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; наблюдаемое: С, 67,03; Н, 5,89; Cl, 7,53; N, 3,04.

Схема-334



Получение 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (334d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334a).

Соединение 334a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-(4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (241a) (193 мг, 0,459 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (178 мг, 0,701 ммоль), ацетат калия (165 мг, 1,681 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (66 мг, 0,081 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 50%] этил 2-(2-(4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334a) (128 мг, 60% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 468,0 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-(7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334b).

Соединение 334b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334a) (128 мг, 0,274 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (82 мг, 0,310 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (45 мг, 0,064 ммоль) и раствор K_2CO_3 (134 мг, 0,970 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA/DCM от 0% до 80%] этил 2-(2-(7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334b) (156 мг, 100% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 570,1 (M+1).

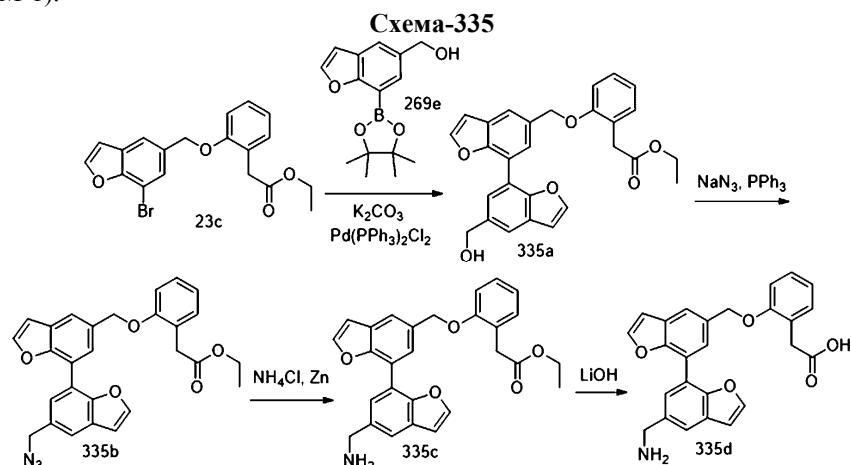
Стадия-3. Получение этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334с).

Соединение 334с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-(7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334b) (156 мг, 0,274 ммоль) в метаноле (8 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,3 мл, 1,200 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 100%] этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334с) (31 мг, 25% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 452,1 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (334d).

Соединение 334d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-карбоксамидо)фенил)ацетата (334с) (31 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (46 мг, 1,10 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-(7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метоксибензофуран-5-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (334d) (11 мг, 36% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,91 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,18-7,02 (м, 1H), 4,31 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,28 (с, 3H), 3,66 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 450,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 448,1 (M-1).



Получение 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (335d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((5'-(гидроксиметил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335a).

Соединение 335a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23с) (464 мг, 1,192 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанол (269е) (329 мг, 1,200 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (111 мг, 0,158 ммоль) и раствор K₂CO₃ (530 мг, 3,83 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель(12 г), элюировали этилацетатом в гексанах от 10 до 80%] этил 2-(2-((5'-(гидроксиметил)-[7,7'-добензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335a) (357 мг, 66% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (т, J=5,7 Гц, 3H), 4,66 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((5'-(азидометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335b).

К раствору этил 2-(2-((5'-(гидроксиметил)-[7,7'-добензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335a) (352 мг, 0,771 ммоль) в CCl₄ (8 мл) DMF (2 мл) добавляли NaN₃ (82 мг, 1,261 ммоль) и PPh₃ (486 мг, 1,853 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали

водой, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA/DCM от 0% до 50%] с получением этил 2-(2-((5'-(азидометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335b) (253 мг, 68% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14-8,04 (м, 2H), 7,87-7,67 (м, 4H), 7,34-7,18 (м, 2H), 7,18-7,05 (м, 3H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,97 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,83 (к, $J=7,1, 1,9$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,90 (т, $J=7,1, 2,6$ Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335с).

К раствору этил 2-(2-((5'-(азидометил)-[7,7'-дибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335b) (195 мг, 0,405 ммоль) в EtOH (8 мл), воде (3 мл) добавляли хлорид аммония (113 мг, 2,112 ммоль), цинк (90 мг, 1,376 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 90 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом для удаления этанола. Остаток растворяли в этилацетате, промывали солевым раствором, сушили фильтровали и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] с получением этил 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335с) (72 мг, 39,0% выход) в виде бесцветного масла;

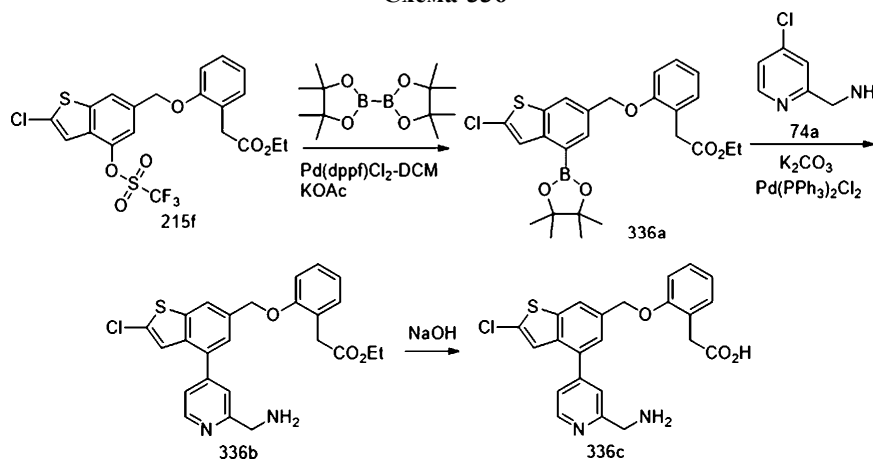
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,07 (дд, $J=8,0, 2,2$ Гц, 2H), 6,91 (тд, $J=7,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,86 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,93 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 456,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-бибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (335d).

Соединение 335d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-дибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)ацетата (335с) (70 мг, 0,154 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (68 мг, 1,62 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((5'-(аминометил)-[7,7'-дибензофуран]-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (335d) (51 мг, 78% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 2H), 8,02 (дд, $J=7,3, 2,2$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,25-7,10 (м, 2H), 7,10-6,97 (м, 3H), 6,84 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 428,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 426,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}$, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; наблюдаемое: C, 64,54; H, 4,84; Cl, 7,59; N, 2,89.

Схема-336



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (336с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336а).

Соединение 336а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f) (200 мг, 0,393 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (150 мг, 0,589 ммоль), ацетат калия (116 мг, 1,179 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (32 мг, 0,039 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-4% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((2-

хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336а) (117 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (дк, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,0, 1,2 Гц, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 6,99-6,89 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,40 (с, 12H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336б).

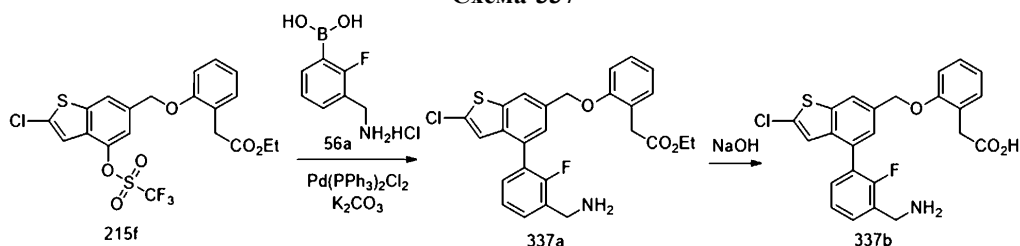
Соединение 336б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336а) (154 мг, 0,316 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (50 мг, 0,348 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (22 мг, 0,032 ммоль) и раствор K₂CO₃ (131 мг, 0,949 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель(12 г), элюировали 0-4% MeOH в DCM] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336б) (23 мг) в виде бледно-желтого масла (23 мг); MS (ЭСИ+): 467/469 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (336с).

Соединение 336с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (336б) (23 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя раствор NaOH (63,3 мг, 1,582 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (336с) (14 мг, 10% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 3H), 8,15 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,3 Гц, 2H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,14-7,01 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,32 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H). Чистота после ВЭЖХ: 100%; MS (ЭСИ+): 439/441 (M+1), (ЭСИ-): 437/439 (M-1).

Схема-337



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (337б).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (337а).

Соединение 337а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-хлор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f) (143 мг, 0,281 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (64 мг, 0,309 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (20 мг, 0,028 ммоль) и раствор K₂CO₃ (117 мг, 0,843 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-4% MeOH в DCM] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (337а) (62 мг) в виде прозрачного бледно-желтого масла (62 мг); MS (ЭСИ+): 484/486 (M+1).

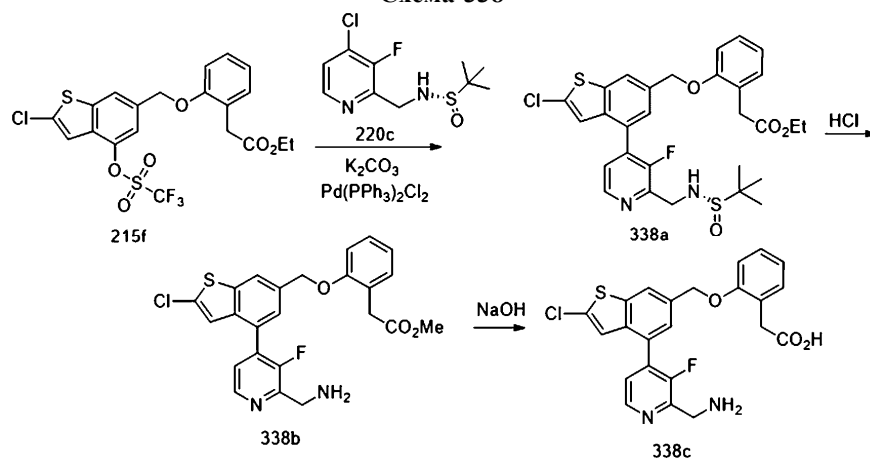
Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (337б).

Соединение 337б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (337а) (62 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (3 мл), используя раствор NaOH (23 мг, 0,562 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-хлорбензо[*b*]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (337б) (45 мг, 35% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,66 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (тд,

$J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=3,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 456/458 (M+1); (ЭСИ-): 454/456 (M-1).

Схема-338



Получение 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенилуксусной кислоты (338с).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-((2-хлор-4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338а).

Соединение 338а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((2-((2-хлор-4-((трифторметил)сульфонил)окси)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (215f) (117 мг, 0,240 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (70,0 мг, 0,264 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 мг, 0,024 ммоль) и раствор K_2CO_3 (100 мг, 0,721 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при $100^\circ C$ в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-2% MeOH в DCM] (+)-(S)-этил 2-((2-((2-хлор-4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338а) (145 мг) в виде бледно-желтого масла (145 мг); МС (ЭСИ+) 589/591; оптическое вращение $[\alpha]_D = +20,0$ (с=0,03, MeOH).

Стадия-2. Получение метил 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338b).

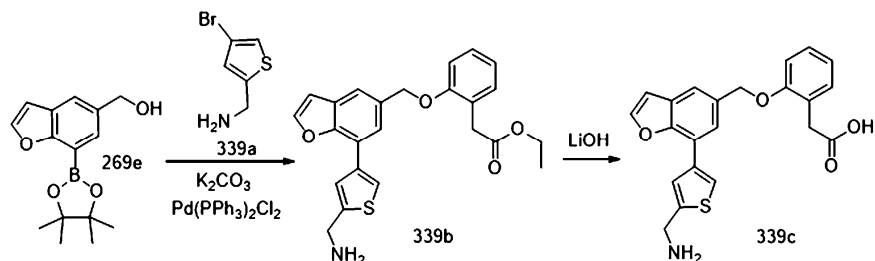
Соединение 338b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из (+)-(S)-этил 2-((2-((2-хлор-4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338а) (145 мг, из предыдущей стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4M в диоксане; 0,18 мл, 0,721 ммоль) при нагревании при $60^\circ C$ в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-6% MeOH в DCM] метил 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338b) (25 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 471/473 (метиловый сложный эфир, M+1).

Стадия-3. Получение 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенилуксусной кислоты (338с).

Соединение 338с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)ацетата (338b) (25 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (2 мл), THF (1 мл), используя раствор NaOH (28,8 мг, 0,721 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-хлорбензо[b]тиофен-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (338с) (13 мг, 12% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,37 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 457/459, (ЭСИ-): 455/457.

Схема-339



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (339с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (339b).

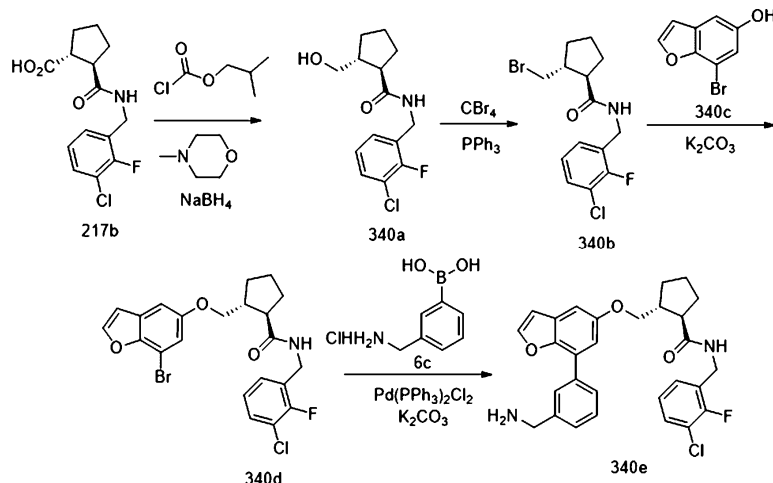
Соединение 339b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (4-бромтиофен-2-ил)метанамина (339a) (300 мг, 1,562 ммоль; CAS № 479090-38-5) в диоксане (5 мл), используя (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанол (269e) (496 мг, 1,137 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (127 мг, 0,181 ммоль) и раствор K_2CO_3 (498 мг, 3,60 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH/DCM от 0% до 20%] этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (339b) (475 мг, 99% выход) в виде желтого масла. МС (ЭСИ+): 422,1 (M+1), МС (ЭСИ-): 420,1 (M-1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (339с).

Соединение 339с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (339b) (380 мг, 0,902 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (152 мг, 3,62 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(5-(аминометил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (339с) (155 мг, 44% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6/D_2O$) δ 8,20 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80-7,64 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,92 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 394,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 392,1 (M-1); расчет анализа для: $C_{22}H_{19}NO_4S \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$: C, 58,40; H, 5,01; Cl, 7,84; N, 3,10; наблюдаемое: C, 58,52; H, 5,07; Cl, 8,09, N, 3,20.

Схема-340



Получение (транс)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (340е).

Стадия-1. Получение (транс)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксамид (340а).

Соединение 340а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из (транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (217b) (1,2 г, 2,91 ммоль), используя N-метилморфолин (0,202 г, 2,002 ммоль) в THF (15 мл), изобутилхлорформиат (0,262 мл, 2,002 ммоль) и $NaBH_4$ (0,189 г, 5,0 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки

ки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) (транс)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксамида (340a) (0,30 г, 63% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (т, J=5,9 Гц, OH), 7,47 (тд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,35-7,08 (м, 2H), 4,42-4,21 (м, 2H), 3,34 (кд, J=10,6, 6,4 Гц, 2H), 2,35 (к, J=7,8 Гц, 1H), 2,16 (г, J=7,3 Гц, 1H), 1,93-1,43 (м, 4H), 1,33 (дк, J=13,6, 7,2 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,75; МС (ЭСИ+): 286/288 (M+1).

Стадия-2. Получение (транс)-2-(бромметил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340b).

Соединение 340b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-152, из (транс)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксамида (340a) (0,30 г, 1,050 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,303 г, 1,155 ммоль), CBr_4 (0,383 г, 1,155 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) (транс)-2-(бромметил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340b) (0,21 г, 57% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 348/350 (M+1).

Стадия-3. Получение (транс)-2-(((7-бромбензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-циклопентанкарбоксамида (340d).

Соединение 340d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из (транс)-2-(бромметил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340b) (0,21 г, 0,602 ммоль), используя 7-бромбензофуран-5-ол (340c) (0,128 г, 0,602 ммоль; CAS № 603311-31-5), K_2CO_3 (0,250 г, 1,807 ммоль) в MeCN (10 мл) и нагревание при 80°C в течение 5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-30% EtOAc в гексане) (транс)-2-(((7-бромбензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340d) (150 мг, 52% выход) в виде белого твердого вещества;

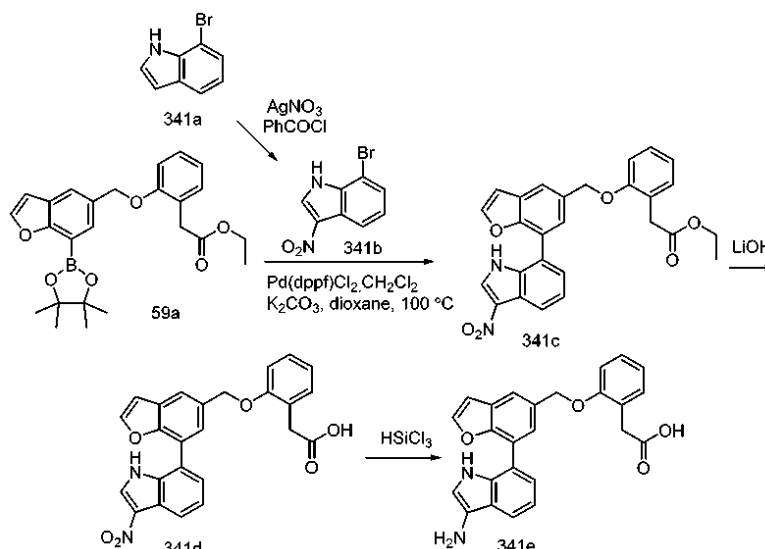
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=2,1, 0,5 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=7,9, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=7,7, 6,7, 1,7 Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,07 (дд, J=2,4, 0,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,48-4,24 (м, 2H), 4,01-3,84 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 2H), 1,78-1,54 (м, 4H), 1,45 (дт, J=13,0, 7,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,58; МС (ЭСИ+): 480/482 (M+1), (ЭСИ-): 478/480 (M-1).

Стадия-4. Получение (транс)-2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340e).

Соединение 340e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (транс)-2-(((7-бромбензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340d) (150 мг, 0,312 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (64 мг, 0,343 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (22 мг, 0,031 ммоль) и K_2CO_3 (129 мг, 0,936 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали метанолом в DCM] с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H_2O с 0,1% HCl) (транс)-2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)окси)метил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (340e) (108 мг, 68% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 3H), 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,43 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,19-7,05 (м, 3H), 6,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,35 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,06-3,90 (м, 2H), 2,56 (т, J=5,3 Гц, 2H), 1,92 (т, J=6,4 Гц, 1H), 1,81-1,59 (м, 4H), 1,51 (дт, J=12,8, 6,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,60; МС (ЭСИ+): 507/509 (M+1), (ЭСИ-): 505/507 (M-1).

Схема-341



Получение 2-(2-((7-(3-амино-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341e).

Стадия-1. Получение 7-бром-3-нитро-1Н-индола (341b).

К суспензии 7-бром-1Н-индола (341a) (2,0 г, 10,20 ммоль; CAS №: 51417-51-7) AgNO_3 (1,9 г, 11,18 ммоль) в ацетонитриле (16 мл) при 0°C добавляли бензоилхлорид (1,35 мл, 11,63 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , раствором 2 М HCl , сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 60%] с последующей очисткой обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением 7-бром-3-нитро-1Н-индола (341b) (547 мг, 22% выход) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,9$ Гц, 1H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (341c).

К дегазированному раствору этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (377 мг, 0,864 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 7-бром-3-нитро-1Н-индол (341b) (202 мг, 0,838 ммоль), аддукт $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (109 мг, 0,133 ммоль) и K_2CO_3 (380 мг, 2,75 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь дегазировали и заполняли аргоном, после чего нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ЕА, промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали ЕА/гекс. от 0% до 60%] с получением этил 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (341c) (394 мг, 100% выход) в виде желтого сиропа. МС (ЭСИ+): 471,1 (M+1), МС (ЭСИ-): 469,1 (M-1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341d).

Соединение 341d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (341c) (50 мг, 0,106 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,357 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341d) (47 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭСИ+): 443,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 441,1 (M-1).

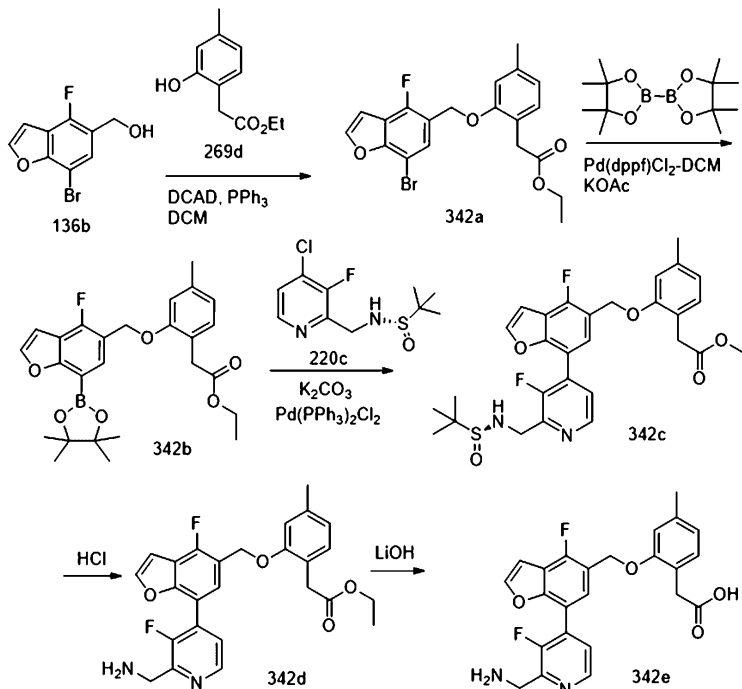
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-амино-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341e).

К раствору 2-(2-((7-(3-нитро-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341d) (44 мг, 0,099 ммоль), DIEA (0,128 мл, 0,735 ммоль) в безводном ацетонитриле (3 мл) добавляли трихлорсилан (0,13 мл, 1,267 ммоль) при 0°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухости, и полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(3-амино-1Н-индол-7-ил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (341e) (8 мг, 20% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (д, J=2,9 Гц, 1H), 10,22 (с, 2H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 3H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,83 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 413,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 411,1 (M-1).

Схема-342



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (342e).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342a).

Соединение 342a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (1,0 г, 4,08 ммоль) в DCM (40 мл), используя трифенилфосфин (1,177 г, 4,49 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (0,951 г, 4,90 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,648 г, 4,49 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%) этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342a) (972 мг, 57% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,75 (ддд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -124,72.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342b).

Соединение 342b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342a) (472 мг, 1,120 ммоль), используя бис(пинаколато)дифторид (427 мг, 1,681 ммоль), ацетат калия (330 мг, 3,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (137 мг, 0,168 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342b) (466 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10-6,97 (м, 2H), 6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,33 (с, 12H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -119,10.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342c).

Соединение 342c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-

метилфенил)ацетата (342b) (460 мг, 0,982 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (312 мг, 1,179 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (103 мг, 0,147 ммоль) и раствор K₂CO₃ (407 мг, 2,95 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342с) (561 мг, 100% выход) в виде коричневого масла. МС (ЭСИ+): 571,2 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342d).

Соединение 342d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342с) (555 мг, 0,973 ммоль) в метаноле (10 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342d) (268 мг, 59% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 1H), 7,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,15-6,99 (м, 2H), 6,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,26 (д, J=3,0 Гц, 2H), 3,94 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -122,08, -130,74. МС (ЭСИ+): 467,2 (M+1).

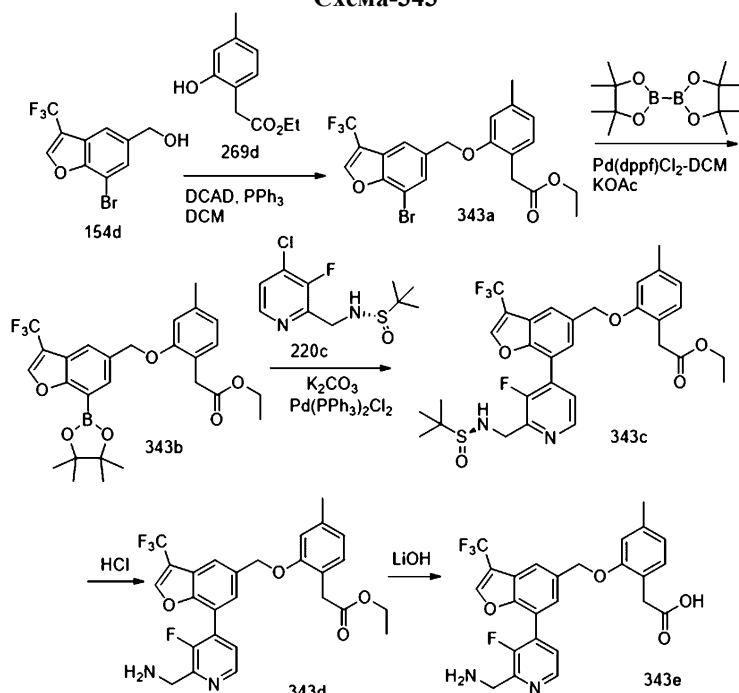
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (342е).

Соединение 342е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342d) (263 мг, 0,564 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (89 мг, 2,121 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (342е) (166 мг, 67% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (с, 1H), 8,73 (т, J=5,8 Гц, 3H), 8,63 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,85-7,67 (м, 2H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,82-6,65 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,44, -128,49; МС (ЭСИ+): 439,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 437,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀F₂N₂O₄·1,1HCl·0,25H₂O: C, 59,68; H, 4,51; Cl, 8,07; N, 5,80; наблюдаемое: C, 59,61; H, 4,19; Cl, 8,21; N, 5,87.

Схема-343



Получение

2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-

ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (343e).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343a).

Соединение 343a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (1,4 г, 4,74 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,369 г, 5,22 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (1,106 г, 5,69 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,916 г, 5,22 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали (EtOAc: MeOH 9:1)/гексан от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343a) (953 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,2 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,24.

Стадия-2. Получение этил 2-(4-метил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (343b).

Соединение 343b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343a) (493 мг, 1,046 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (398 мг, 1,569 ммоль), ацетат калия (308 мг, 3,14 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (128 мг, 0,157 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 40%] этил 2-(4-метил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (343b) (534 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (к, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,81-6,67 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,35 (с, 12H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,99.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343c).

Соединение 343c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (343b) (513 мг, 0,990 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (314 мг, 1,188 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (104 мг, 0,148 ммоль) и раствор K₂CO₃ (410 мг, 2,97 ммоль) в воде (0,6 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343c) (614 мг, 100% выход) в виде коричневого масла. МС (ЭСИ+): 621,2 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343d).

Соединение 343d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343c) (610 мг, 0,983 ммоль) в метаноле (10 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343d) (302 мг, 60% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,55 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (к, J=4,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,96-3,85 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,02-0,88 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,09, -130,71; МС (ЭСИ+): 517,2 (M+1).

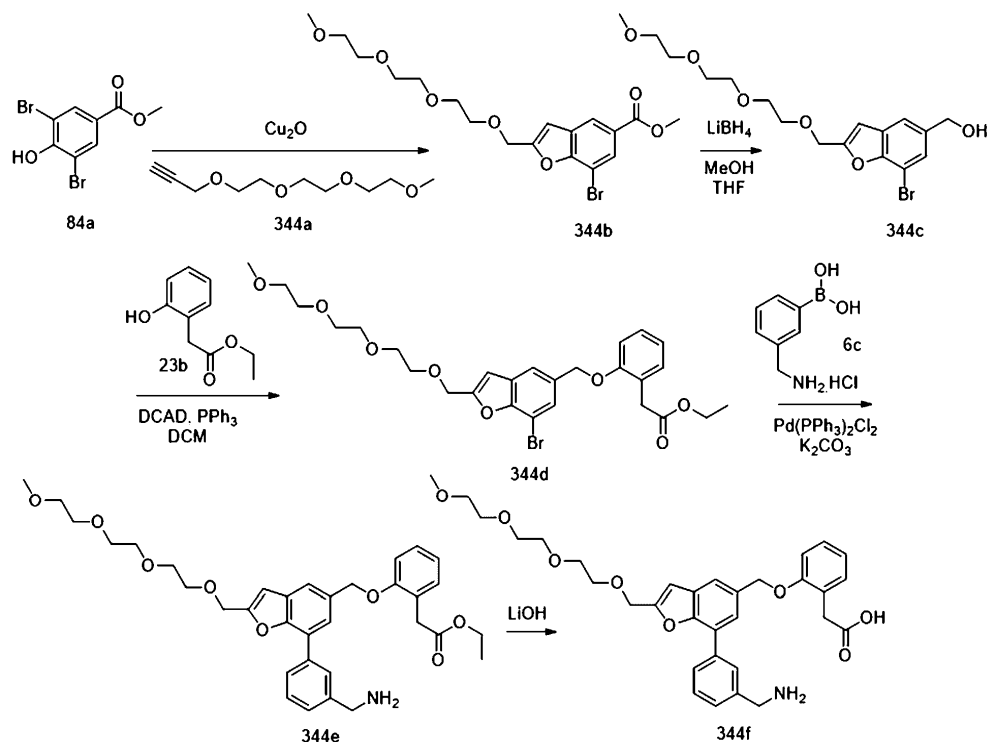
Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (343e).

Соединение 343e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343d) (300 мг, 0,581 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (97 мг, 2,323 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-

ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (343e) (165 мг, 58% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,62 (д, J=5,9 Гц, 3H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,47-4,29 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,03, -128,51; МС (ЭСИ+): 489,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 487,1 (M-1); расчет анализа для: $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 54,22; Н, 4,24; Cl, 8,32; N, 5,06; наблюдаемое: С, 54,29; Н, 4,12; Cl, 8,50; N, 5,05.

Схема-344



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (344f).

Стадия-1. Получение метил 7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-карбоксилата (344b).

Соединение 344b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (84a) (7,66 г, 24,72 ммоль) в пиридине (150 мл) 2,5,8,11-тетраоксатетрадец-13-ина (344a) (5 г, 24,72 ммоль), оксида меди(I) (1,769 г, 12,36 ммоль) при нагревании при 120°C в течение 3 ч в запечатанном флаконе 350 мл на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 80%] метил 7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-карбоксилата (344b) (7,5 г, 70% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,73-4,67 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,68-3,63 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,53-3,48 (м, 6H), 3,44-3,39 (м, 2H), 3,22 (с, 3H).

Стадия-2. Получение (7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метанола (344c).

Соединение 344c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-карбоксилата (344b) (3,7 г, 8,58 ммоль) в THF (40 мл), используя LiBH₄ (6,43 мл, 25,7 ммоль, 4 М раствор в THF) и MeOH (1,041 мл, 25,7 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали 0-60% EtOAc в гексане] (7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метанола (344c) (3,1 г, 90% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,56 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,66-4,61 (м, 2H), 4,56 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 6H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,22 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 436,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344d).

Соединение 344d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метанола (344c) (1,85 г, 4,59 ммоль) в DCM (50 мл), используя трифенилфосфин (1,32 г, 5,05 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,91 г, 5,05 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,85 г, 5,05 ммоль) в DCM (20 мл). Это

приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 80%] этил 2-(2-((7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344d) (1,3 г, 50% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 587,1 и 589,1 (М+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344е).

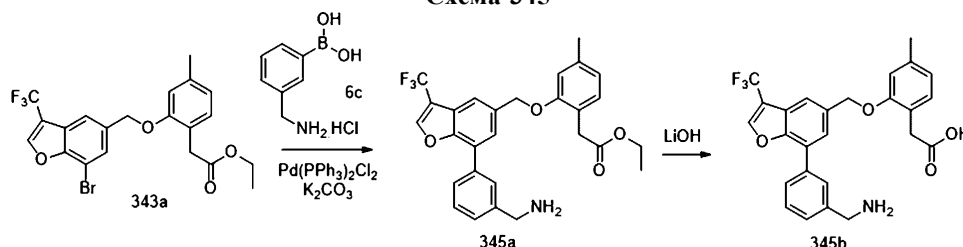
Соединение 344е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344d) (500 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (298 мг, 1,592 ммоль), раствор K_2CO_3 (367 мг, 2,65 ммоль) в воде (3 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (93 мг, 0,13 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344е) (186 мг, 36% выход) в виде прозрачного масла, МС (ЭСИ+): 592,3 (М+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (344f).

Соединение 344f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (344е) (93 мг, 0,157 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (111 мг, 2,65 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [EZ-PREP, колонка C-18, 30 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,5,8,11-тетраоксадодецил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (344f) (80 мг, 85% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (с, 1H, D_2O заменяемо), 8,50 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,97 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=6,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,24 (дд, $J=8,4, 6,5$ Гц, 2H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,13 (к, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,66-3,58 (м, 4H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 6H), 3,41-3,39 (м, 2H), 3,20 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 564,3 (М+1); (ЭСИ-): 562,2 (М-1); расчет анализа для $C_{32}H_{37}NO_8 \cdot HCl \cdot H_2O$: С, 62,18; Н, 6,52; Cl, 5,74; N, 2,27; наблюдаемое: С, 61,84; Н, 6,47; Cl, 5,89; N, 2,37.

Схема-345



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (345b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (345а).

Соединение 345а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343а) (147 мг, 0,312 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (71 мг, 0,468 ммоль), раствор K_2CO_3 (129 мг, 0,936 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (33 мг, 0,047 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (345а) (104 мг, 67% выход) в виде темного масла.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (к, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,66 (м, 4H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,09 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=7,5, 1,4$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,08. МС (ЭСИ+): 498,1 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (345b).

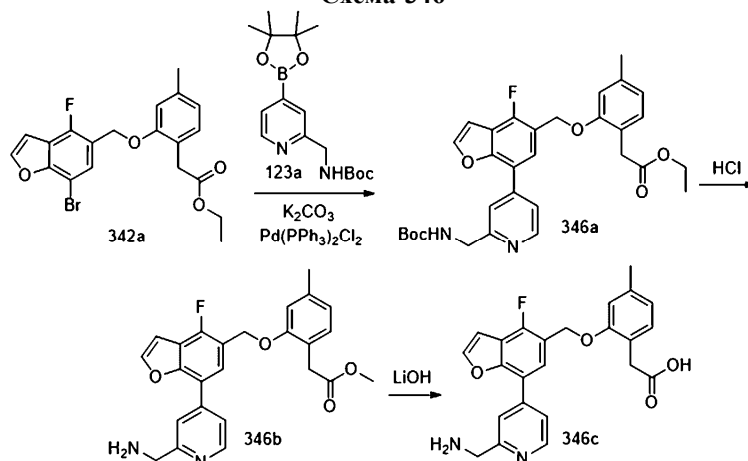
Соединение 345b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (345а)

(101 мг, 0,203 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (60 мг, 1,43 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой

хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (345b) (69 мг, 72% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 8,83 (к, J=1,7 Гц, 1H), 8,49 (с, 2H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,0, 3,2, 1,8 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,22 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,01; МС (ЭСИ+): 470,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 468,1 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₂F₃NO₄·HCl·0,25H₂O: C, 61,18; H, 4,64; Cl, 6,95; N, 2,74; наблюдаемое: C, 61,17; H, 4,48; Cl, 6,91; N, 2,72.

Схема-346



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (346с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346а).

Соединение 346а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342а) (186 мг, 0,442 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (123а) (221 мг, 0,662 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (47 мг, 0,066 ммоль) и раствор K₂CO₃ (183 мг, 1,325 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346а) (242 мг, 100% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 549,2 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346б).

Соединение 346б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346а) (240 мг, 0,437 ммоль) в метаноле (6 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,6 мл, 2,4 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 100%] метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346б) (152 мг, 80% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,87 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,80-6,65 (м, 1H), 5,27 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -122,71. МС (ЭСИ+): 435,2 (M+1).

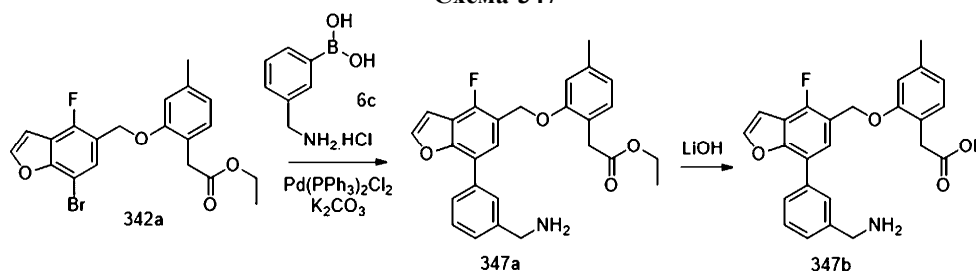
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (346с).

Соединение 346с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (346б) (150 мг, 0,334 ммоль) в MeOH (6 мл), THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (88 мг, 2,097 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-

фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (346с) (128 мг, 91% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,69 (с, 3H), 8,18 (дд, $J=4,1, 2,0$ Гц, 2H), 8,01 (дд, $J=5,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,76-6,60 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,24 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,99; МС (ЭСИ+): 421,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 419,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1,9\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 56,28; Н, 5,00; Cl, 13,15; N, 5,47; наблюдаемое: С, 56,15; Н, 4,64; Cl, 13,06; N, 5,31.

Схема-347



Получение 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (347b).

Стадия-1. Получение этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (347a).

Соединение 347a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342a) (147 мг, 0,349 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (79 мг, 0,523 ммоль), раствор K_2CO_3 (145 мг, 1,047 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (37 мг, 0,052 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (347a) (102 мг, 65% выход) в виде темного масла;

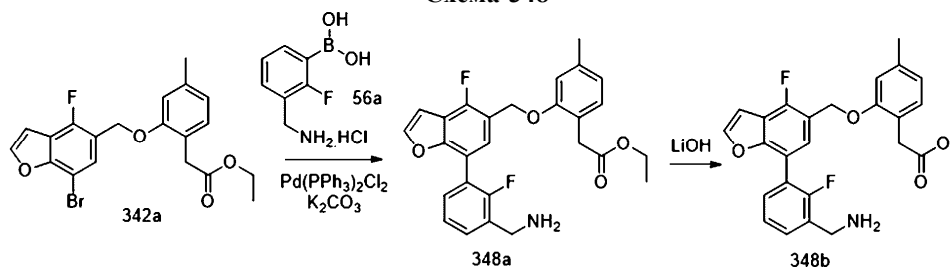
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,90-3,76 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,90 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -125,59. МС (ЭСИ+): 448,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (347b).

Соединение 347b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (347a) (100 мг, 0,223 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (52 мг, 1,239 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (347b) (76 мг, 81% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , D_2O замена) δ 8,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,64-7,45 (м, 2H), 7,17 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,28 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,86; МС (ЭСИ+): 420,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 418,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 65,22; Н, 5,14; Cl, 7,70; N, 3,04; наблюдаемое: С, 65,15; Н, 5,10; Cl, 7,85; N, 3,09.

Схема-348



Получение 2-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (348b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (348а).

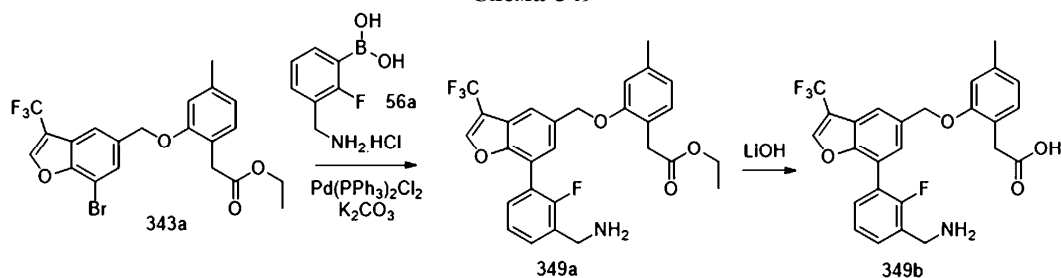
Соединение 348а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (342а) (150 мг, 0,356 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (110 мг, 0,534 ммоль), раствор K_2CO_3 (148 мг, 1,068 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (38 мг, 0,053 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (348а) (132 мг, 80% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 466,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (348b).

Соединение 348b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (348а) (129 мг, 0,277 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (75 мг, 1,787 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (348b) (56 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , D $_2$ O замена) δ 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,67 (кд, J=7,8, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,83-6,67 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,52, -123,72. МС (ЭСИ+): 438,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 436,1 (M-1); расчет анализа для $C_{25}H_{21}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 61,60; H, 4,86; Cl, 7,27; N, 2,87; наблюдаемое: C, 61,59; H, 4,85; Cl, 7,40; N, 2,91.

Схема-349



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (349b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (349а).

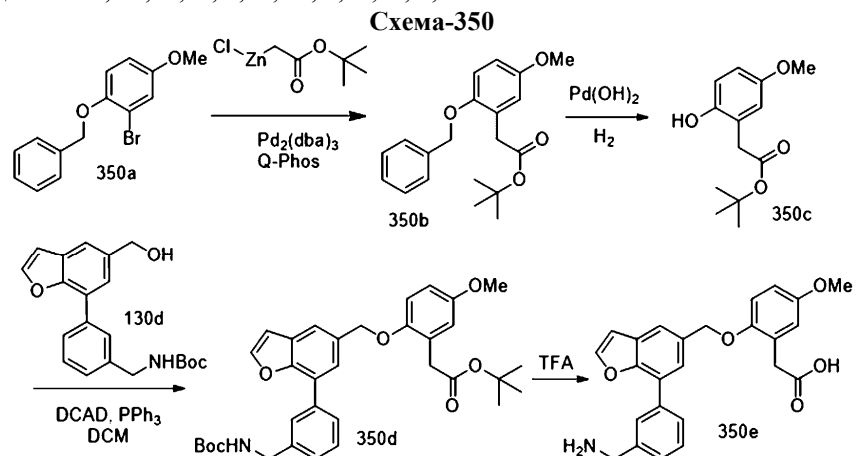
Соединение 349а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343а) (154 мг, 0,327 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (101 мг, 0,490 ммоль), раствор K_2CO_3 (135 мг, 0,98 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (34 мг, 0,049 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (349а) (145 мг, 86% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 516,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (349b).

Соединение 349b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (349а) (142 мг, 0,275 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (105 мг, 2,502 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (349b) (61 мг, 45% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , D $_2$ O замена) δ 8,78 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,79-7,63 (м, 3H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H),

4,21 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. МС (ЭСИ+): 488,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 486,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 58,60; Н, 4,35; Cl, 6,65; N, 2,63; наблюдаемое: С, 58,81; Н, 4,37; Cl, 6,49; N, 2,64.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (350e).

Стадия-1. Получение трет-бутил 2-(2-(бензилокси)-5-метоксифенил)ацетата (350b).

К перемешиваемой суспензии 1-(бензилокси)-2-бром-4-метоксибензола (350a) (0,5 г, 1,71 ммоль; CAS № 151039-11-1), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,16 г, 0,17 ммоль) и Q-Phos (0,12 г, 0,17 ммоль) в THF (10 мл) добавляли хлорид (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинка(II) (0,5 М раствор в эфире; 6,82 мл, 3,41 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл) и соевым раствором (5 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали через небольшой слой целита. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), сушили и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, 12 г, элюировали этилацетатом в гексанах 0-50%) с получением трет-бутил 2-(2-(бензилокси)-5-метоксифенил)ацетата (350b) (0,5 г, 89% выход) в виде масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,30 (м, 5H), 6,95 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,7, 3,1$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,33 (с, 9H). МС (ЭСИ+): 351,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение трет-бутил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетата (350c).

К раствору трет-бутил 2-(2-(бензилокси)-5-метоксифенил)ацетата (350b) (0,5 г, 1,52 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли гидроксид палладия на угле, 20 мас.% загрузка (сухое основание), угольная матрица, влажная подложка (0,107 г, 0,152 ммоль) и гидрогенизировали при атмосферном давлении в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления катализатора и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетата (350c) (0,25 г, 69% выход) в виде светло-красного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97-8,95 (м, 1H), 6,72-6,66 (м, 2H), 6,66-6,60 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 1,39 (с, 9H). МС (ЭСИ+): 261,1 (M+Na).

Стадия-3. Получение трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (350d).

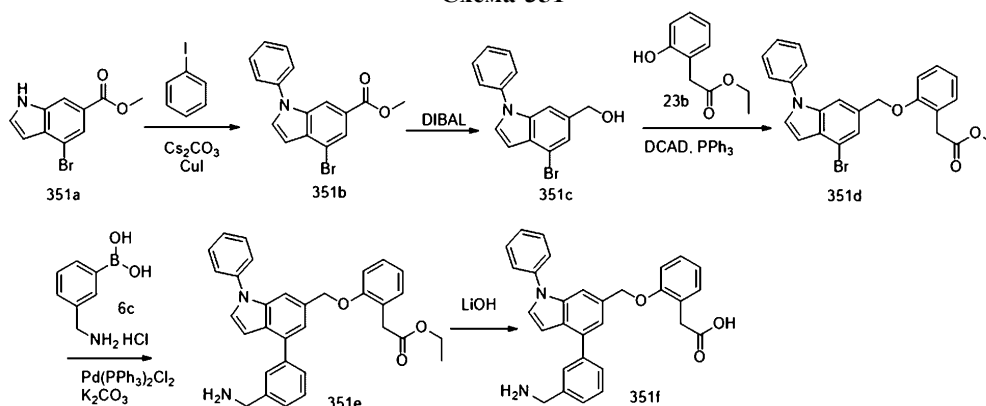
Соединение 350d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,18 г, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл), используя трифенилфосфин (0,17 г, 0,66 ммоль), трет-бутил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (350c) (0,16 г, 0,66 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,24 г, 0,66 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 30%] трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (350d) (0,1 г, 34% выход) в виде белого масла. МС (ЭСИ+) 474,2 (M-Boc+1), 596,2 (M+Na).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (350e).

Соединение 350e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (350d) (0,1 г, 0,17 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,27 мл, 3,49 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистке посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (350e) (0,03 г, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (м, 3H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,85 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,57 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 416,1 (M-1); расчет анализа для: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 63,63; Н, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; наблюдаемое: С, 63,68; Н, 5,30; Cl, 7,78; N, 3,00.

Схема-351



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (351f).

Стадия-1. Получение метил 4-бром-1-фенил-1H-индол-6-карбоксилата (351b).

К раствору метил 4-бром-1-фенил-1H-индол-6-карбоксилата (351a) (0,8 г, 3,15 ммоль; CAS № 882679-96-1) и иодобензола (0,77 г, 3,78 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат цезия (1,54 г, 4,72 ммоль) и йодид меди(I) (0,15 г, 0,79 ммоль). Смесь нагревали при 140°C в течение 60 мин в условиях микроволнового излучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (30 мл), сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 50%) с получением метил 4-бром-1-фенил-1H-индол-6-карбоксилата (351b) (0,23 г, 23% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07-8,01 (м, 2H), 7,90 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,75-7,58 (м, 4H), 7,58-7,47 (м, 1H), 6,78 (дд, $J=3,2, 0,9$ Гц, 1H), 3,85 (д, $J=2,5$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 330,0 и 332,0 (M+1).

Стадия-2. Получение (4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метанола (351c).

Соединение 351c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из метил 4-бром-1-фенил-1H-индол-6-карбоксилата (351b) (0,38 г, 1,15 ммоль) в DCM (10 мл), используя 1 М DIBAL-H в DCM (2,88 мл, 2,88 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали 0-50% EtOAc в гексане) (4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метанола (351c) (0,3 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 303,9 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351d).

Соединение 351d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метанола (351c) (0,3 г, 0,99 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,34 г, 1,29 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,23 г, 1,29 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,47 г, 1,29 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель 12 г, элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351d) (0,21 г, 46% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 487,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 463,1 и 465,0 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351e).

Соединение 351e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-((4-бром-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351d) (0,2 г, 0,43 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6c) (0,12 г, 0,65 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,18 г, 1,29 ммоль) в воде (2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 г, 0,07 ммоль) и нагревание в атмосфере Ag при 100°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0 до 20%] с последующей обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0 до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351e) (0,15 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,68 (к, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,63 (к, $J=3,2$ Гц, 5H), 7,55-7,41 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 3H), 7,11 (дд, $J=8,3, 1,2$ Гц, 1H), 6,89 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц,

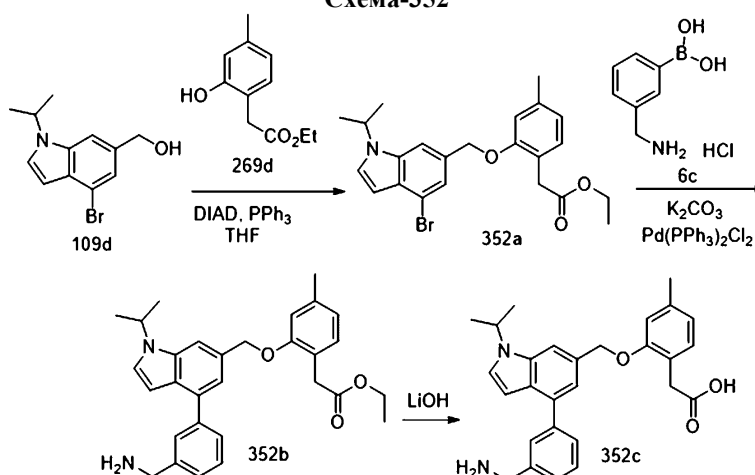
1H), 6,82 (дд, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,82 (д, J=2,8 Гц, 2H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 491,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (351f).

Соединение 351f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (351e) (0,15 г, 0,31 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,10 г, 2,45 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (351f) (0,04 г, 27% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,67-7,60 (м, 4H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,46 (дтд, J=6,8, 4,9, 3,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,9, 6,5 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 925,3 (2M+1); МС (ЭСИ-): 461,2 (M-1); расчет анализа для: C₃₀H₂₆N₂O₃·HCl·1,5H₂O: C, 68,50; H, 5,75; N, 5,33; наблюдаемое: C, 68,54; H, 5,59; N, 5,49.

Схема-352



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (352c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352a).

Соединение 352a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d) (200 мг, 0,75 ммоль) в THF (8 мл), используя трифенилфосфин (489 мг, 1,87 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (362 мг, 1,87 ммоль) и DIAD (0,36 мл, 1,87 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc/метанол (9:1) в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352a) (140 мг, 42% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (д, J=3,3 Гц, 2H), 7,28 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,43-6,38 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,76 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,47 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 444,1 и 446,1 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352b).

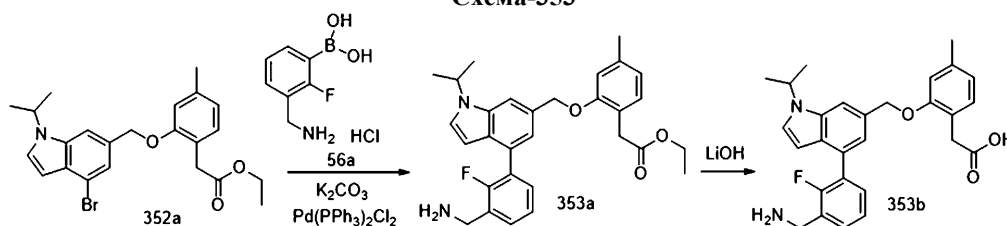
Соединение 352b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352a) (140 мг, 0,32 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (71 мг, 0,47 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (33 мг, 0,05 ммоль) и раствор K₂CO₃ (131 мг, 0,95 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352b) (70 мг, 47% выход) в виде желтого сиропа; δ 7,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,71 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,80 (п, J=6,5 Гц, 1H), 3,90 (дт, J=8,1, 6,6 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,97 (тд, J=7,1, 1,0 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 471,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (352с).

Соединение 352с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352b) (140 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (100 мг, 2,38 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (352с) (78 мг, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,60 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,82 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 885,4 (2M+1), МС (ЭСИ-): 441,2 (M-1); расчет анализа для: C₂₈H₃₀N₂O₃·HCl·H₂O. С, 67,66; Н, 6,69; Cl, 7,13; N, 5,64; наблюдаемое: С, 67,90; Н, 6,47; Cl, 7,29; N, 5,66.

Схема-353



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (353b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (353а).

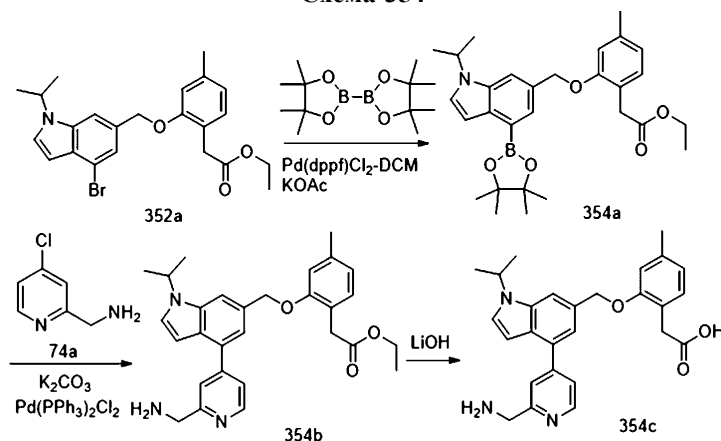
Соединение 353а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352а) (200 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (139 мг, 0,68 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (47 мг, 0,07 ммоль) и раствор K₂CO₃ (187 мг, 1,35 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (353а) (160 мг, 73% выход) в виде желтого сиропа; МС (ЭСИ+): 489,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (353b).

Соединение 353b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (353а) (160 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (110 мг, 2,62 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (353b) (95 мг, 63% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (тд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,74-6,66 (м, 1H), 6,38 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,82 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,93; МС (ЭСИ-): 459,2 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₉FN₂O₃·HCl·H₂O: С, 65,30; Н, 6,26; Cl, 6,88; N, 5,44; наблюдаемое: С, 65,48; Н, 6,19; Cl, 6,76; N, 5,49.

Схема-354



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (354c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354a).

Соединение 354a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (352a) (510 мг, 1,15 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (437 мг, 1,72 ммоль), ацетат калия (338 мг, 3,44 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (141 мг, 0,17 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc /метанолом (9:1) в гексанах от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354a) (310 мг, 55% выход) в виде желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+) 514,2 (M+Na).

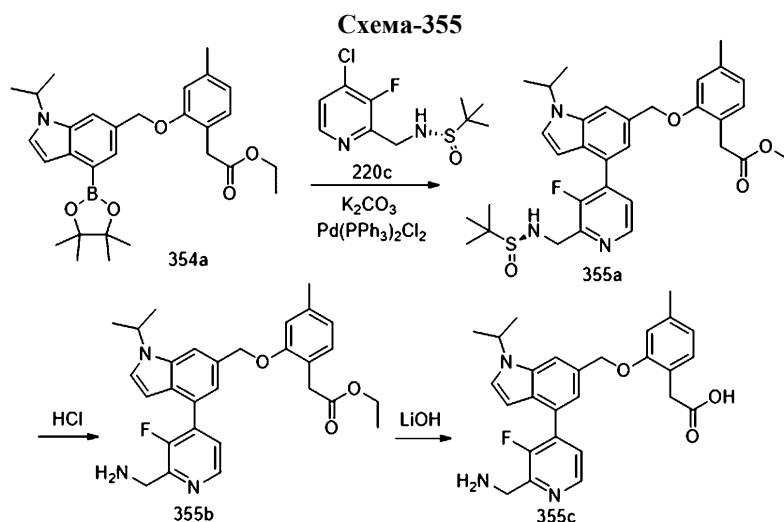
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354b).

Соединение 354b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354a) (150 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (131 мг, 0,92 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (32 мг, 0,05 ммоль) и раствор K_2CO_3 (127 мг, 0,26 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354b) (30 мг, 21% выход) в виде желтого сиропа; МС (ЭСИ+): 472,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (354c).

Соединение 354c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354b) (30 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл), используя раствор гидроксида лития (22 мг, 0,51 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (354c) (7 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,67 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,72 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,71-6,63 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,84 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,50 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 444,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 442,2 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (355с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355а).

Соединение 355а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (354а) (190 мг, 0,39 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-S)-N-(4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (205 мг, 0,77 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (41 мг, 0,06 ммоль) и раствор K₂CO₃ (160 мг, 1,16 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали MeOH/DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355а) (100 мг, 44% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 594,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355b).

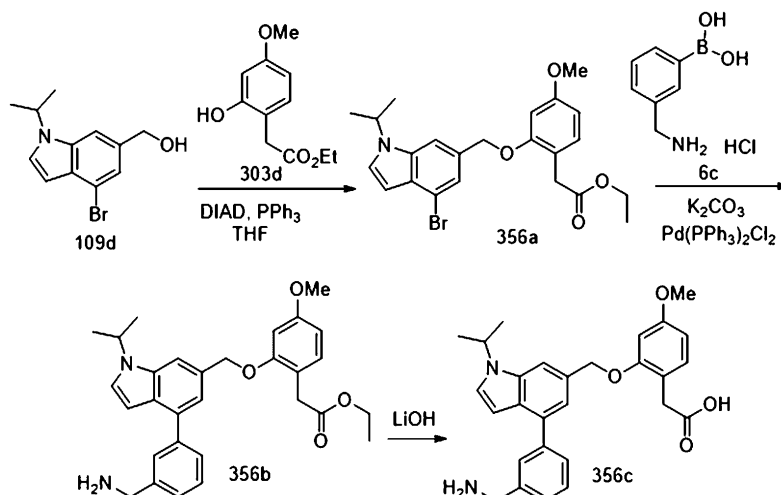
Соединение 355b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355а) (150 мг, 0,25 ммоль) в DCM (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,19 мл, 0,76 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355b) (95 мг, 77% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 490,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (355с).

Соединение 355с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (355b) (90 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (62 мг, 1,47 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (355с) (30 мг, 35% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,70 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,83 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -130,86; МС (ЭСИ+): 462,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 460,2 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₈FN₃O₃·H₂O. С, 67,62; Н, 6,31; N, 8,76 наблюдаемое: С, 67,63; Н, 6,21; N, 8,80.

Схема-356



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (356с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356а).

Соединение 356а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d) (0,8 г, 2,98 ммоль) в THF (15 мл), используя трифенилфосфин (1,57 г, 5,97 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (303d) (1,25 г, 5,97 ммоль) и DIAD (1,16 мл, 5,97 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали EtOAc/метанолом (9:1) в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356а) (0,53 г, 39% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68-7,61 (м, 2H), 7,29 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дт, J=8,3, 2,9 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,74 (г, J=6,7 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,47 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+) 460,1 и 462,1 (M+1); 482,1 и 484,1 (M+Na); МС (ЭСИ+) 458,1 и 460,1 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356b).

Соединение 356b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356а) (0,27 г, 0,59 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (0,13 г, 0,88 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,06 г, 0,09 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,24 г, 1,76 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356b) (0,13 г, 46% выход) в виде желтого сиропа;

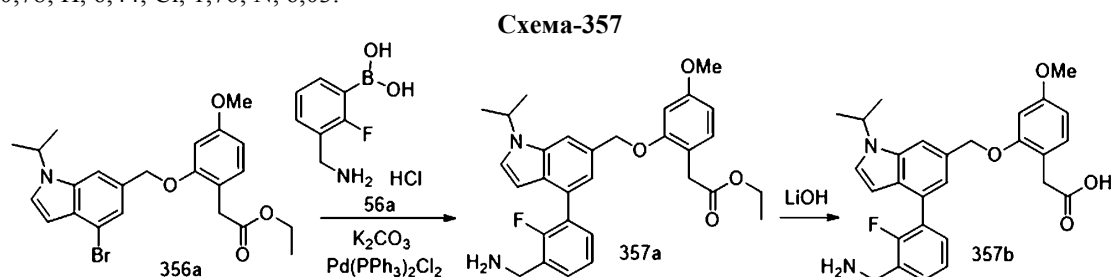
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,80 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 487,3 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (356с).

Соединение 356с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356b) (120 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл), используя раствор гидроксида лития (83 мг, 1,97 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (356с) (60 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,30 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=3,3, 0,7 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,80 (п, J=6,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 459,2 (M+1), 917,4 (2M+1), МС (ЭСИ-): 457,2

(M-1); расчет анализа для: $C_{28}H_{30}N_2O_4 \cdot 0,5HCl \cdot 0,25H_2O$. С, 70,55; Н, 6,61; Cl, 1,86; N, 5,88; наблюдаемое: С, 70,78; Н, 6,44; Cl, 1,76; N, 6,03.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (357b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (357a).

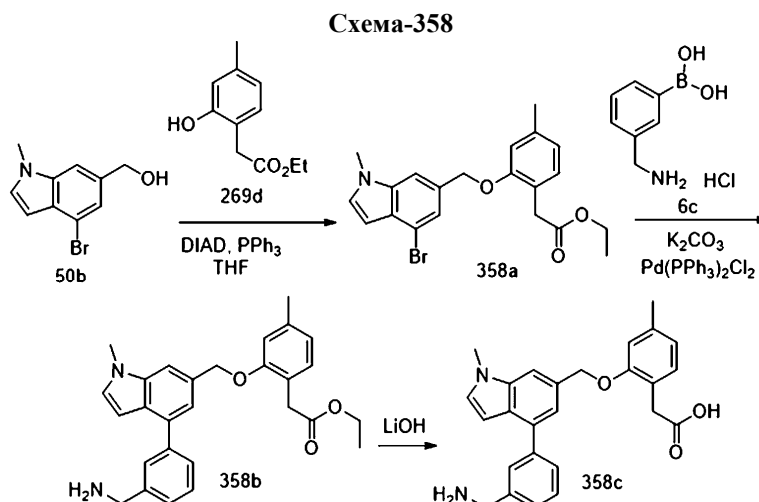
Соединение 357a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356a) (0,27 г, 0,59 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (0,18 г, 0,88 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,06 г, 0,09 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,24 г, 1,76 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при $90^\circ C$ в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (357a) (0,22 г, 74% выход) в виде желтого сиропа;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,63 (с, 1H), 7,54 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,37 (тд, $J=7,0$, 2,6 Гц, 1H), 7,26 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,71 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,47 (дт, $J=8,3$, 2,5 Гц, 1H), 6,28 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,80 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,89 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (357b).

Соединение 357b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (357a) (0,22 г, 0,44 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (2 мл), используя раствор гидроксида лития (0,15 г, 3,49 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (357b) (65 мг, 31% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,66 (с, 1H), 7,54 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,27 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=8,3$, 2,4 Гц, 1H), 6,30 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,80 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -121,69; МС (ЭСИ+): 477,2 (M+1), МС (ЭСИ-): 475,2 (M-1); расчет анализа для: $C_{28}H_{29}FN_2O_4 \cdot 0,5H_2O$. С, 69,26; Н, 6,23; N, 5,77; наблюдаемое: С, 69,13; Н, 6,24; N, 5,67.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (358c).

метилфенил)уксусной кислоты (358с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358а).

Соединение 358а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метанола (50b) (1,3 г, 5,41 ммоль) в THF (30 мл), используя трифенилфосфин (2,13 г, 8,12 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (1,58 г, 8,12 ммоль) и DIAD (1,58 мл, 8,12 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358а) (1,4 г, 62% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,72 (дд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=3,1, 0,8 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417,1 и 419,0 (M+1); 439,0 и 441,1 (M+Na); МС (ЭСИ-): 414,1 и 416,1 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358b).

Соединение 358b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358а) (250 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (118 мг, 0,78 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (63 мг, 0,09 ммоль) и раствор K₂CO₃ (249 мг, 1,80 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358b) (130 мг, 49% выход) в виде желтого сиропа;

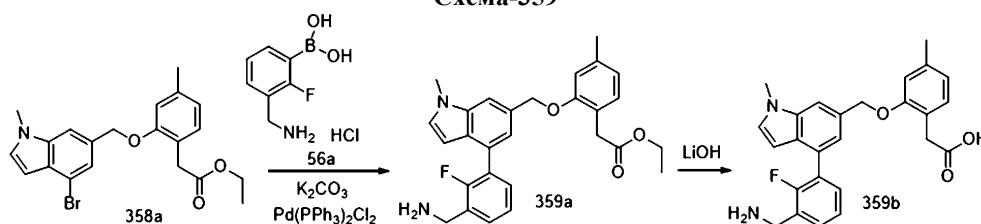
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66-7,62 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=3,2, 0,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 443,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (358с).

Соединение 358с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358b) (130 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (99 мг, 2,35 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (358с) (70 мг, 58% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,29 (дт, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=6,9, 2,2 Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,34 (с, 2H), 2,24 (с, 3H); МС (ЭСИ-): 413,2 (M-1); расчет анализа для: C₂₆H₂₆N₂O₃·H₂O. С, 72,20; Н, 6,53; N, 6,48; наблюдаемое: С, 72,19; Н, 6,52; N, 6,50.

Схема-359



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (359b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (359а).

Соединение 359а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358а) (250 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (160 мг, 0,78 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (63 мг, 0,09 ммоль) и раствор K₂CO₃ (249 мг, 1,80 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (359а) (160 мг, 58% выход) в виде

желтого сиропа;

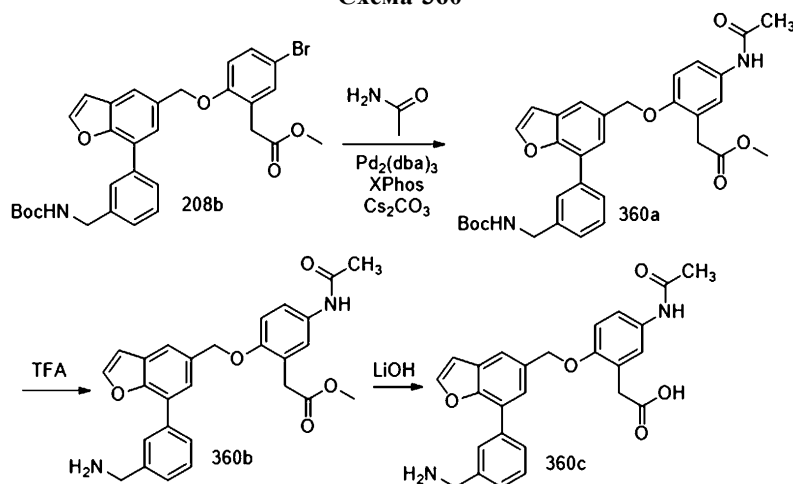
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (к, J=2,5, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,13 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,71 (ддд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,25 (ддд, J=3,2, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,91 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 3,17 (д, J=4,5 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 461,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (359b).

Соединение 359b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (359a) (160 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (117 мг, 2,78 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (359b) (80 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,50 (тд, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,70-6,65 (м, 1H), 6,29-6,23 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,27 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,94; МС (ЭСИ+): 433,2 (M-1); МС (ЭСИ-): 431,2 (M-1); расчет анализа для: C₂₆H₂₅FN₂O₃·1,75H₂O. С, 67,30; Н, 6,19; N, 6,04; наблюдаемое: С, 67,35; Н, 5,91; N, 6,16.

Схема-360



Получение 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (360с).

Стадия-1. Получение метил 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360а).

Соединение 360а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-224, из метил 2-(5-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (208b) (0,3 г, 0,505 ммоль) в безводном толуоле (3 мл), используя ацетидамид (0,05 г, 0,86 ммоль), Cs₂CO₃ (0,17 г, 0,517 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбибензил-2-ил)фосфин (X-PHOS) (0,02 г, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,02 г, 0,03 ммоль) и нагревание в микроволновой печи при 120°C в течение 90 мин. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали EtOAc в гексане от 0 до 50%] метил 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360а) (0,01 г, 11% выход) в виде оранжевого сиропа; МС (ЭСИ+): 459,2 (M-Вос+1), 581,2 (M+Na); МС (ЭСИ-): 557,2 (M-1).

Стадия-2. Получение метил 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360b).

Соединение 360b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360а) (0,04 г, 0,07 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,11 мл, 1,36 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] метил 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360b) (0,03 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 459,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 457,1 (M-1).

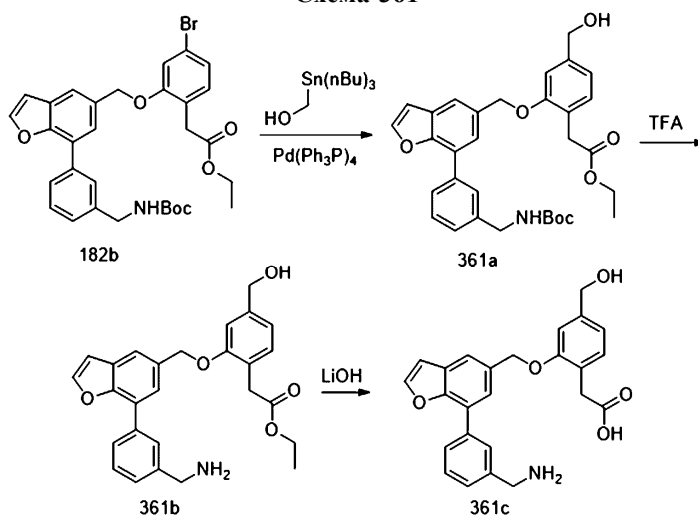
Стадия-3. Получение 2-(5-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (360с).

Соединение 360с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил

2-(5-ацетиламино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (360b) (0,03 г, 0,07 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,02 г, 0,41 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (30 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(5-ацетиламино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (360c) (0,01 г, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 3H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,99 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 445,1 (M+1), 889,3 (2M+1); МС (ЭСИ-): 443,1 (M-1), 887,3 (2M-1).

Схема-361



Получение

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (361c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361a).

Соединение 361a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-236 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (0,05 г, 0,084 ммоль) в DMF (4 мл), используя (трибутилстаннил)метанол (0,04 г, 0,13 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,02 г, 0,02 ммоль) при нагревании при 120°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0 до 60%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361a) (0,03 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 446,2 (M-Вос+1), 568,2 (M+Na); МС (ЭСИ-): 544,2 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361b).

Соединение 361b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361a) (0,09 г, 0,17 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,25 мл, 3,30 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361b) (0,07 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 446,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 444,1 (M-1).

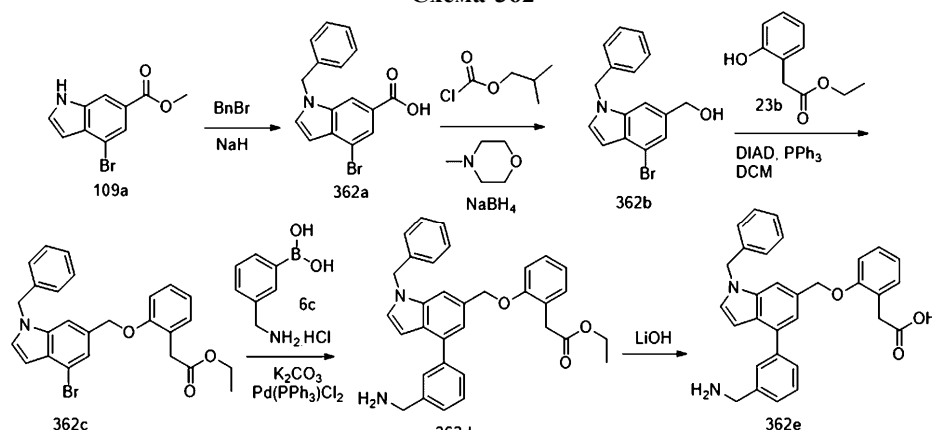
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (361c).

Соединение 361c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)ацетата (361b) (73 мг, 0,16 ммоль) в THF/метаноле (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (83 мг, 1,97 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гидроксиметил)фенил)уксусной кислоты (361c) (0,03 г, 42% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (с, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=7,5,

1,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,21 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,47 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,2 (M+1), 835,3 (2M+1); МС (ЭСИ-): 416,1 (M-1); расчет анализа для: C₂₅H₂₃NO₅·1HCl·1,25H₂O: С, 63,02; Н, 5,61; Cl, 7,44; N, 2,94; наблюдаемое: С, 63,16; Н, 5,35; Cl, 7,63; N, 3,00.

Схема-362



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (362e).

Стадия-1. Получение 1-бензил-4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (362a).

Соединение 362a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-40, из метил 4-бром-1H-индол-6-карбоксилата (109a) (2 г, 7,87 ммоль) в DMF (25 мл), используя NaH (60% в минеральном масле) (0,94 г, 23,61 ммоль) и (бромметил)бензол (1,40 мл, 11,81 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] 1-бензил-4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (362a) (2,5 г, 96% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,94 (с, 1H), 8,10 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 3H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,56 (дд, J=3,1, 0,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 331,0 и 333,0 (M+1); МС (ЭСИ-): 329,0 и 331,0 (M-1).

Стадия-2. Получение (1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (362b).

Соединение 362b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 1-бензил-4-бром-1H-индол-6-карбоновой кислоты (362a) (2 г, 6,06 ммоль), используя N-метилморфолин (0,80 мл, 7,27 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформиат (0,955 мл, 7,27 ммоль) и NaBH₄ (0,69 г, 18,17 ммоль) в воде (0,8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 100%] (1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (362b) (1,58 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,35-7,21 (м, 4H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,43 (дд, J=3,2, 0,9 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,24 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,54 (д, J=5,7 Гц, 2H). МС (ЭСИ+): 339,1 и 341,0 (M+Na); МС (ЭСИ-): 314,0 и 316,1 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362c).

Соединение 362c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метанола (362b) (1 г, 3,16 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,08 г, 4,11 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,74 г, 4,11 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,51 г, 4,11 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362c) (0,28 г, 18% выход) в виде белого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,34-7,16 (м, 8H), 7,03 (дд, J=8,8, 1,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 478,1 и 480,0 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362d).

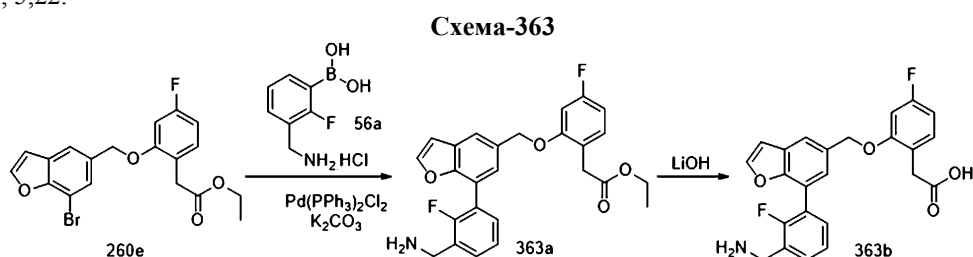
Соединение 362d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-бензил-4-бром-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362c) (0,27 г, 0,56 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (0,16 г, 0,85 ммоль), K₂CO₃ (0,23 г, 1,69 ммоль) в воде (2 мл) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,06 г, 0,09 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 20%] с последующей двойной очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии на

колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362d) (0,17 г, 58% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+) 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (362e).

Соединение 362e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (362d) (0,16 г, 0,32 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,11 г, 2,54 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-бензил-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (362e) (0,04 г, 25% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=12,2, 7,7, 2,4 Гц, 3H), 7,60-7,45 (м, 2H), 7,36-7,15 (м, 8H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 6,70 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 953,4 (2M+1); МС (ЭСИ-): 475,2 (M-1); расчет анализа для: C₃₁H₂₈N₂O₃·1,25HCl·1,25H₂O. С, 68,36; Н, 5,88; N, 5,14; наблюдаемое: С, 68,57; Н, 6,00; N, 5,22.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (363b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (363a).

Соединение 363a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260e) (200 мг, 0,491 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (125 мг, 0,610 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (52 мг, 0,074 ммоль), карбонат калия (204 мг, 1,473 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (363a) (179 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла.

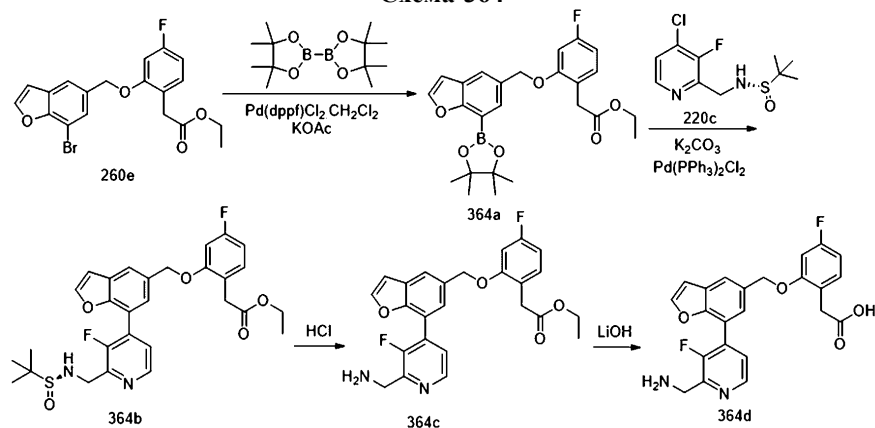
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 1H), 7,51-7,18 (м, 4H), 7,13-6,97 (м, 2H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,63, -121,77. МС (ЭСИ+): 452,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (363b).

Соединение 363b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (363a) (175 мг, 0,388 ммоль) в MeOH (5,5 мл), THF (5,5 мл), используя 1N гидроксид лития (1,163 мл, 1,163 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (363b) (120 мг, 73% выход), хлористоводородная соль, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,55 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -112,98, -118,38. МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1); (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl·0,5H₂O: С, 61,48; Н, 4,51; Cl, 7,56; N, 2,99; наблюдаемое: С, 61,67; Н, 4,54; Cl, 7,38; N, 2,98.

Схема-364



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (364d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (364а).

Соединение 364а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (260е) (1,5 г, 3,68 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (1,403 г, 5,53 ммоль), ацетат калия (1,084 г, 11,05 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,301 г, 0,368 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 40%] этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (364а) (1,44 г, 86% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,98 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (д, J=1,7 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,67.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364b).

Соединение 364b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (364а) (300 мг, 0,660 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (175 мг, 0,660 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (70 мг, 0,099 ммоль) и раствор K₂CO₃ (274 мг, 1,981 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 100%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364b) (355 мг, 97% выход) в виде коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (дд, J=4,9, 0,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,93-5,75 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,9, 2,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,59, -128,04. МС (ЭСИ+): 557,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364с).

Соединение 364с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364b) (355 мг, 0,638 ммоль) в метаноле (10 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,478 мл, 1,913 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364с) (270 мг, 94% выход) в виде желтого масла, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 453,1 (M+1).

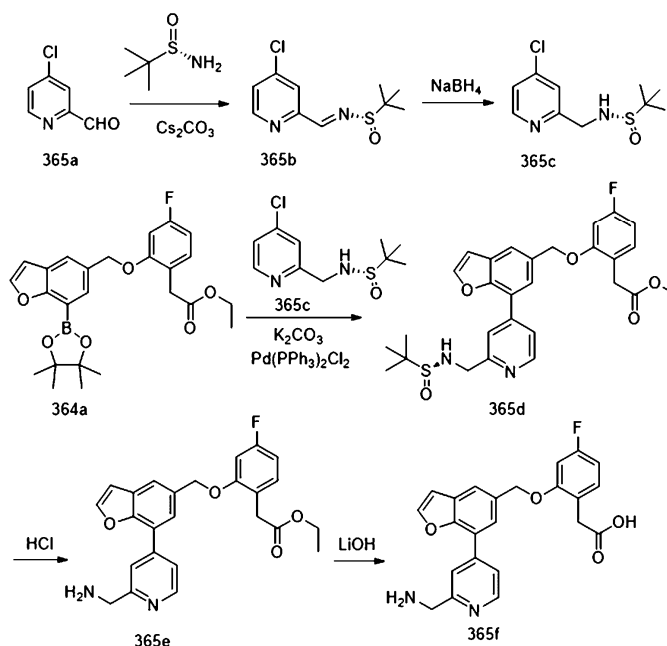
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (364d).

Соединение 364d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (364с) (270

мг, 0,597 ммоль) в MeOH (10 мл), THF (10 мл), используя 1N гидроксид лития (3,58 мл, 3,58 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (364d) (94 мг, 0,221 ммоль, 37,1% выход), хлористоводородная соль, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,81 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,4, 6,9$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,74 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,56 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -112,95, -128,35. МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); (ЭСИ-): 423,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 58,79; H, 4,29; Cl, 7,55; N, 5,96; наблюдаемое: C, 58,94; H, 4,24; Cl, 7,91; N 6,17.

Схема-365



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (365f).

Стадия-1. Получение N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365b).

Соединение 365b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-220 из 4-хлорпиридинальдегид (365a) (15 г, 106 ммоль) в DCM (100 мл), используя Cs_2CO_3 (51,8 г, 159 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (14,77 г, 122 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365b) (25,9 г, 106 ммоль, 100% выход), который использовали в таком виде на следующей стадии;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (дд, $J=5,3, 0,6$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,13 (дд, $J=2,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=5,3, 2,1$ Гц, 1H), 1,22 (с, 9H).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365c).

Соединение 365c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-220, из N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365b) (18,5 г, 76 ммоль) в метаноле (300 мл), используя NaBH_4 (2,86 г, 76 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (120 г), элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах] (+)-(S)-N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (365c) (15,7 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,48 (дд, $J=5,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=2,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=5,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,97 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J=6,3, 3,3$ Гц, 2H), 1,16 (с, 9H); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +45,4$ (0,81, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365d).

Соединение 365d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (364a) (300 мг, 0,660 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-(4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365c) (163 мг, 0,660 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (70 мг, 0,099 ммоль) и раствор K_2CO_3 (274 мг, 1,981 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в

атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365d) (355 мг, 100% выход) в виде коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,96 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,40-4,33 (м, 2H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,07 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,62. МС (ЭСИ+): 539,2 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365е).

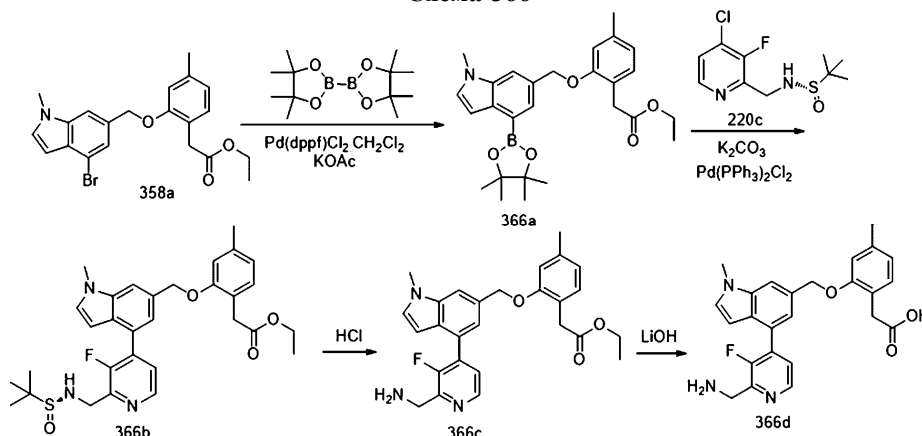
Соединение 365е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365d) (355 мг, 0,659 ммоль) в метаноле (10 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,494 мл, 1,977 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365е) (270 мг, 94% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 435,1 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (365f).

Соединение 365f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (365е) (270 мг, 0,621 ммоль) в MeOH (12 мл), THF (12 мл), используя 1N гидроксид лития (2,486 мл, 2,486 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (365f) (162 мг, 64% выход), хлороводородной соли, в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,92; МС (ЭСИ+): 407,1 (M+1); (ЭСИ-): 405,1 (M-1); расчет анализа для C₂₃H₁₉FN₂O₄·1,35HCl·1,25H₂O: C, 57,77; H, 4,82; Cl, 10,01; N, 5,86; наблюдаемое: C, 57,46; H, 4,74; Cl, 10,18; N, 5,81.

Схема-366



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (366d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-метил-2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (366а).

Соединение 366а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (358а) (1,05 г, 2,52 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,96 г, 3,78 ммоль), ацетат калия (0,74 г, 7,57 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,309 г, 0,378 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0% до 10%] этил 2-(4-метил-2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (366а) (450 мг, 39% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=3,1 Гц, 1H),

7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,29 (с, 3H), 1,17 (с, 12H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 464,3 (M+1); МС (ЭСИ+): 486,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366b).

Соединение 366b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метил-2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (366a) (200 мг, 0,432 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (137 мг, 0,518 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (45 мг, 0,065 ммоль) и раствор K₂CO₃ (179 мг, 1,295 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366b) (240 мг, 98% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,1, 1,2 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,72 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,35 (т, J=2,7 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,44-4,37 (м, 2H), 4,10 (к, J=5,3 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,57 (с, 9H), 2,30 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 566,3 (M+1).

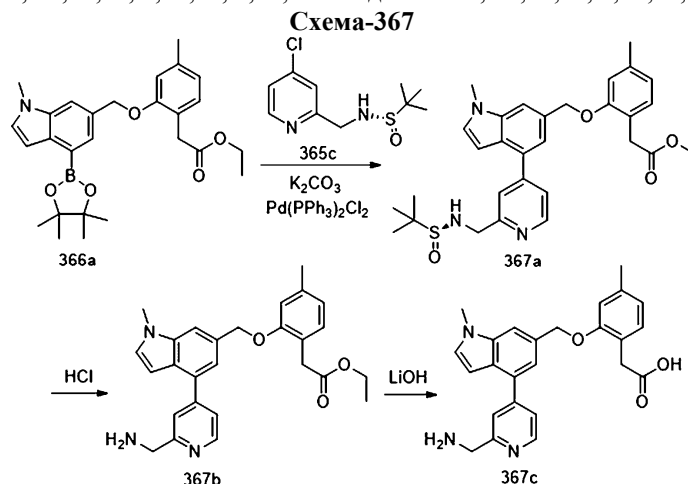
Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366с).

Соединение 366с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366b) (240 мг, 0,42 ммоль) в DCM (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,32 мл, 1,27 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0 до 70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366с) (40 мг, 20% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 462,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (366d).

Соединение 366d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (366с) (40 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (29 мг, 0,69 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали воде в ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (366d) (23 мг, 61% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,34 (т, J=2,8 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,96 (д, J=2,1 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 2,28 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -130,86; МС (ЭСИ+): 434,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 432,1 (M-1); расчет анализа для: C₂₅H₂₄FN₃O₃·1,75H₂O. С, 64,57; Н, 5,96; N, 9,04; наблюдаемое: С, 64,56; Н, 5,62; N, 9,09.



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (367с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-

метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367a).

Соединение 367a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метил-2-((1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (366a) (230 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (147 мг, 0,60 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (52 мг, 0,07 ммоль) и раствор K₂CO₃ (206 мг, 1,49 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367a) (266 мг, 98% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63-8,53 (м, 1H), 8,48 (дд, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (дд, J=2,1, 0,6 Гц, 2H), 7,49 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,36 (к, J=5,1 Гц, 2H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,16 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 548,3 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367b).

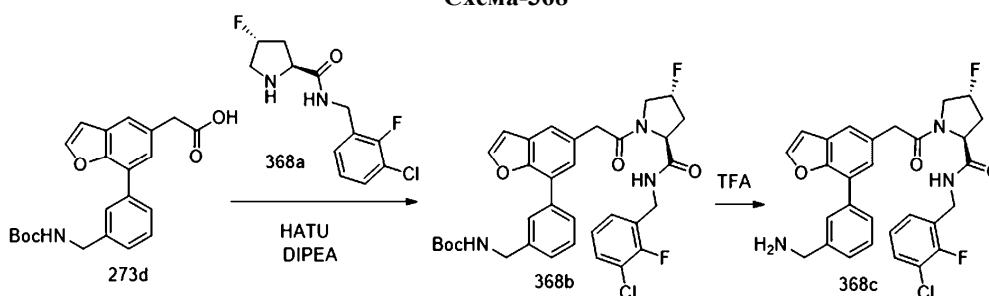
Соединение 367b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367a) (266 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,36 мл, 1,46 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0 до 70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367b) (40 мг, 19% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 444,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (367с).

Соединение 367с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (367b) (40 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (30 мг, 0,72 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали воде в ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (367с) (26 мг, 69% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,73 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,25 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 414,1 (M-1); расчет анализа для: C₂₅H₂₅N₃O₃·2H₂O. С, 66,50; Н, 6,47; N, 9,31; обнаруж.: С, 66,95; Н, 6,10; N, 9,21.

Схема-368



Получение (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксиамида (368с).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (368b).

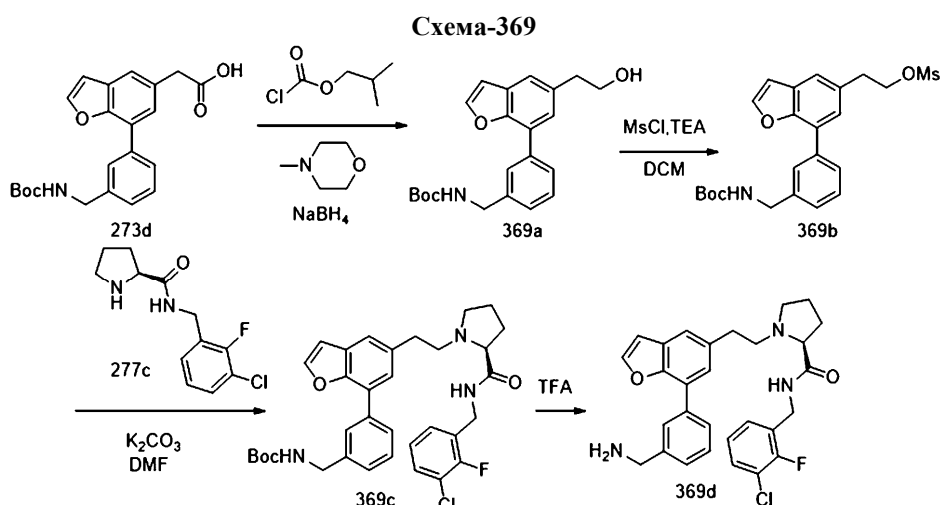
Соединение 368b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d) (50 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл), используя (2S,4R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксиамид (368a) (43,2 мг, 0,16 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Altmann, Eva et al.; в междунар. заявке РСТ, 2012093101, 12 июля 2012 г.), DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) и HATU (74,8 мг, 0,20 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали от 0 до 50% DMA80/DCM] трет-бутил 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата

(368b) (60 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 538,1 и 540,1 (М+Вос+1), 660,3 (М+Na); МС (ЭСИ-): 636,2 и 638,3 (М-1).

Стадия-2. Получение (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (368с).

Соединение 368с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из трет-бутил 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (368b) (60 мг, 0,09 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,15 мл, 1,88 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (368с) (35 мг, 69% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 и 8,72 (2t, J=5,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 3H), 8,06 (дд, J=2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,87 (тд, J=6,3, 5,5, 3,0 Гц, 1H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,49-7,27 (м, 3H), 7,19-6,96 (м, 2H), 5,53-5,15 (м, 1H), 4,52-4,24 (м, 3H), 4,24-3,94 (м, 3H), 3,93-3,63 (м, 3H), 2,75-2,53 (м, 1H), 2,46-1,85 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,47; МС (ЭСИ+): 538,2 (М+1); расчет анализа для: C₂₉H₂₆ClF₂N₃O₃·HCl·1,5H₂O. С, 57,91; Н, 5,03; Cl, 11,79; N, 6,99; наблюдаемое: С, 57,74; Н, 5,08; Cl, 11,94; N, 7,07.



Получение (S)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (369d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-(2-гидроксиэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369а).

Соединение 369а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (273d) (0,2 г, 0,52 ммоль), используя N-метилморфолин (0,07 мл, 0,63 ммоль) в THF (8 мл), изобутилхлорформат (0,08 мл, 0,63 ммоль) и NaBH₄ (0,06 г, 1,57 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 100%] трет-бутил 3-(5-(2-гидроксиэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369а) (0,12 г, 62% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=9,5, 1,7 Гц, 2H), 7,52-7,41 (м, 3H), 7,32 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,67 (тд, J=7,0, 5,1 Гц, 2H), 2,86 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 390,2 (М+Na).

Стадия-2. Получение 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)этил метансульфоната (369b).

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(5-(2-гидроксиэтил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369а) (110 мг, 0,30 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли при 0°C метансульфонилхлорид (0,03 мл, 0,33 ммоль), триэтиламин (0,063 мл, 0,449 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 100%] с получением 2-(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)этил метансульфоната (369b) (116 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 3H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,49 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,18-3,14 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 468,10 (М+Na).

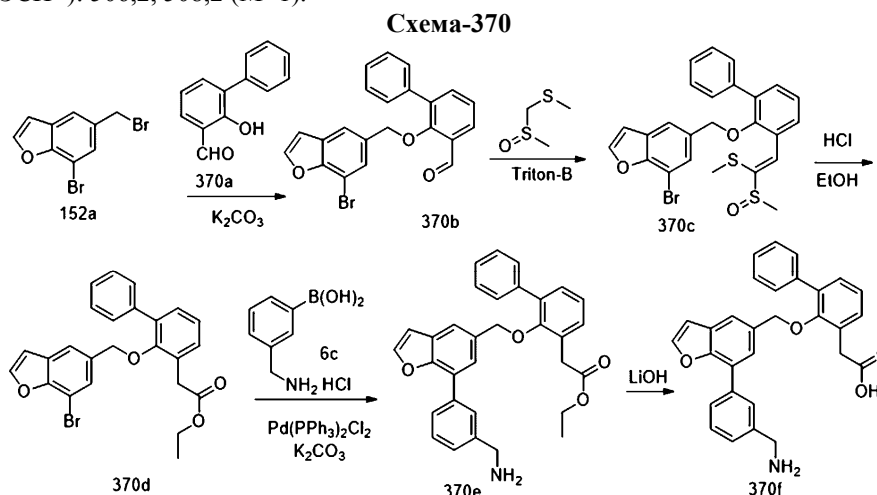
Стадия-3. Получение (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)этил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369с).

Соединение 369с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 2-(7-(3-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этил метансульфоната (369b) (110 мг, 0,29 ммоль), используя (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (277с) (146 мг, 0,57 ммоль), K₂CO₃ (118 мг, 0,86 ммоль) в DMF (2 мл) и перемешивание при 65°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)этил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369с) (35 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 606,3 и 608,3 (M+1); МС (ЭСИ-): 640,3 и 642,2 (M+Cl).

Стадия-4. Получение (S)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (369d).

Соединение 369d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-ил)этил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (369с) (30 мг, 0,05 ммоль) в DCM (5 мл), используя TFA (0,08 мл, 0,99 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%](S)-1-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид (369d) (9 мг, 36% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,48 (с, 3H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,64-7,45 (м, 5H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,45 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,41-4,25 (м, 1H), 4,13 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,76-3,62 (м, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H), 3,15-2,98 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 2H), 1,98-1,80 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,07; МС (ЭСИ+): 506,2, 508,2 (M+1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусной кислоты (370f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегида (370b).

Соединение 370b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152 из 7-бром-5-(бромметил)бензофуран (152a) (1,053 г, 3,63 ммоль), используя 2-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегида (370a) (0,72 г, 3,63 ммоль; CAS № 14562-10-8), K₂CO₃ (1,506 г, 10,90 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-5% этилацетата в гексанах) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегида (370b) (1,38 г, 93% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 (т, J=0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (дтд, J=9,4, 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,55-7,38 (м, 4H), 7,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 429/431 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-(((3-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)окси)метил)бензофуран (370с).

Соединение 370с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбальдегида (370b) (2 г, 5,01 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,674 г, 5,42 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор, 0,765 мл, 1,694 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексанах) 7-бром-5-(((3-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)окси)метил)бензофурана (370с) (1,06 г, 61% выход) в виде непрозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,06 (ддд, $J=7,7, 1,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 4H), 7,36 (тд, $J=7,7, 0,5$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,02 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,62-4,39 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 513/515 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370d).

Соединение 370d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-(((3-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)окси)метил)бензофурана (370с) (1,06 г, 2,064 ммоль) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 2,58 мл, 10,32 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370d) (0,59 г, 61% выход) в виде непрозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 3H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,22 (дд, $J=8,3, 6,6$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=2,2, 0,7$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,03 (к, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,12 (т, $J=7,1, 0,7$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 465/467 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370е).

Соединение 370е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370d) (100 мг, 0,215 ммоль) в диоксане (4 мл) воде (1 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (60 мг, 0,322 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (15,08 мг, 0,021 ммоль), 3,3 M водн. K₂CO₃ (0,195 мл, 0,645 ммоль) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-5% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370е) (74 мг, 70% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

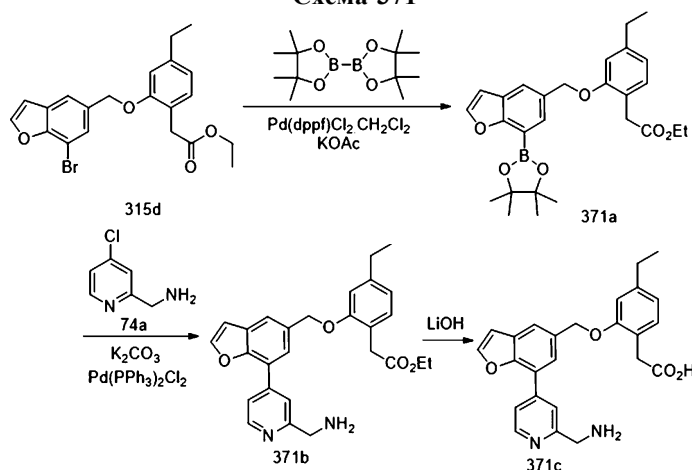
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,62 (дт, $J=8,2, 1,8$ Гц, 3H), 7,49 (ддд, $J=10,8, 6,6, 3,1$ Гц, 3H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33 (ддд, $J=6,0, 4,3, 2,4$ Гц, 3H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=2,2, 0,7$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,15-0,97 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 492 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусной кислоты (370f).

Соединение 370f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетата (370е) (74 мг, 0,151 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2 M водный раствор гидроксида лития (0,376 мл, 0,753 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусной кислоты (370f) (57 мг, 82% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества после лиофилизации.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,81 (дт, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,68-7,53 (м, 4H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,36-7,28 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,70 (с, 2H). Чистота после ВЭЖХ: 99,4%; МС (ЭСИ+): 464 (M+1), (ЭСИ-): 462 (M-1); расчет анализа для C₃₀H₂₅NO₄·HCl·1,25H₂O: C, 68,96; H, 5,50; Cl, 6,79; N, 2,68; наблюдаемое: C, 69,01; H, 5,56; Cl, 6,94; N, 2,82.

Схема-371



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной

кислоты (371с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-этил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (371а).

Соединение 371а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (315d) (0,51 г, 1,222 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,466 г, 1,833 ммоль), ацетат калия (0,360 г, 3,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,1 г, 0,122 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 г. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 10%] этил 2-(4-этил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (371а) (0,45 г, 79% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,3, 0,5 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,19 (т, 3H), 1,05 (т, 3H); МС (ЭСИ+): 487 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (371b).

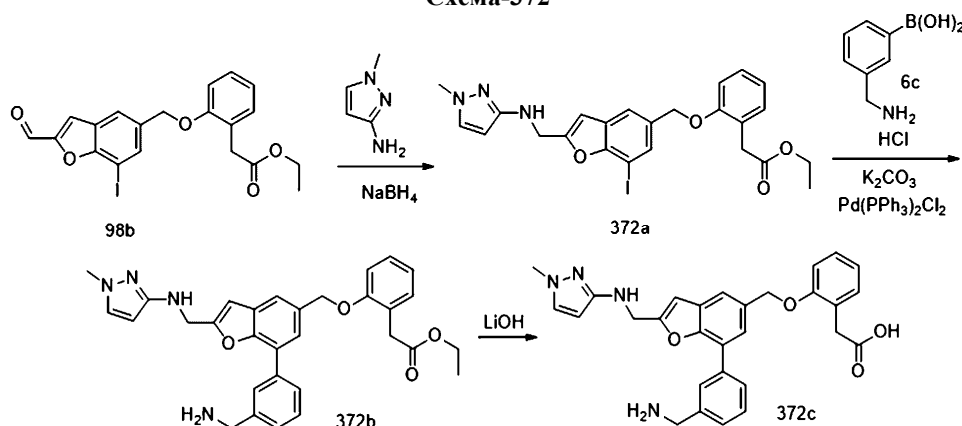
Соединение 371b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-этил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (371а) (209 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (96 мг, 0,675 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (31,6 мг, 0,045 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,409 мл, 1,35 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-8% MeOH в DCM] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (371b) (38 мг) в виде бледно-желтого масла, которое использовали как есть на следующей реакции; МС (ЭСИ+): 445 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (371с).

Соединение 371с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (371b) (38 мг, 0,085 ммоль) в MeOH (3 мл), THF (4 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,214 мл, 0,427 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали воде в ацетонитриле от 0% до 60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (371с) (14 мг, 39% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,62-8,34 (м, 3H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,31 (к, J=5,7, 5,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,59 (к, J=7,7 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 417 (M+1), (ЭСИ-): 415 (M-1).

Схема-372



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (372с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372а).

Соединение 372а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из этил 2-(2-(2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (200 мг, 0,431 ммоль) в этаноле (5 мл), используя 1-метил-1H-пиразол-3-амин (46,0 мг, 0,474 ммоль), борогидрид натрия (32,6 мг, 0,862

ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали DMA80 в DCM) этил 2-(2-((7-иодо-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372а) (165 мг, 70% выход) в виде коричневого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 546,1 (М+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372b).

Соединение 372b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372а) (160 мг, 0,293 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (88 мг, 0,469 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (31 мг, 0,044 ммоль) и раствор K₂CO₃ (122 мг, 0,880 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372b) (45 мг, 29% выход) в виде бесцветной смолы;

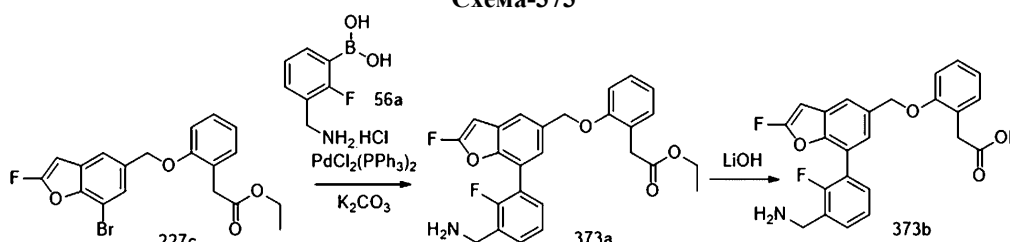
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (дг, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,22 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,14-7,02 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,78 (т, J=6,3 Гц, 1H), 5,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,38 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 525,2 (М+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (372с).

Соединение 372с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (372b) (45 мг, 0,086 ммоль) в THF/MeOH (2,5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (7 мг, 0,257 ммоль) в воде (0,5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (372с) (30 мг, 70% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 3H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (тт, J=4,9, 4,1, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (к, J=2,0 Гц, 2H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 5,77 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,54 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 497,2 (М+1), (ЭСИ-): 495,2 (М-1); расчет анализа для C₂₉H₂₇ClFN₃O₃·HCl·1,5H₂O: С, 59,70; Н, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; наблюдаемое С, 59,62; Н, 5,25; Cl, 11,96; N, 7,15.

Схема-373



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (373b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (373а).

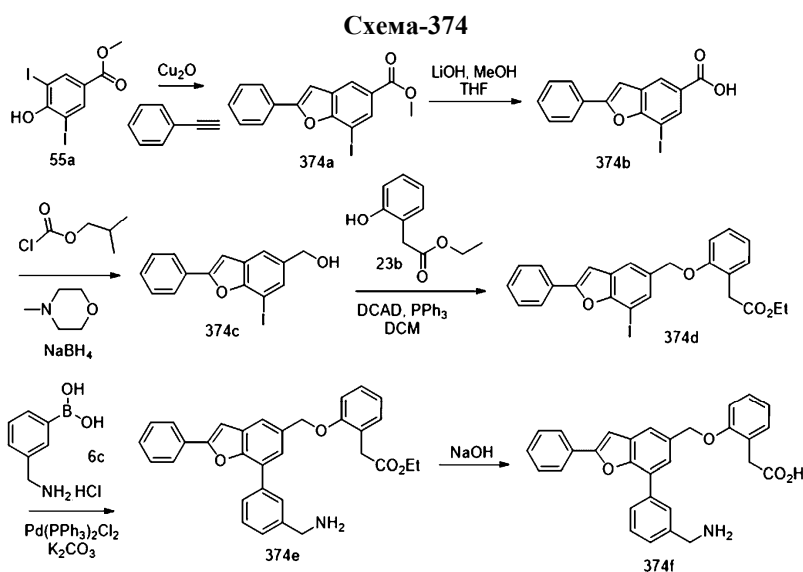
Соединение 373а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (227с) (420 мг, 1,031 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (244 мг, 1,186 ммоль), раствор K₂CO₃ (428 мг, 3,09 ммоль) в воде (2 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (109 мг, 0,155 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 7 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (373а) (342 мг, 74% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,10 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,69, -121,98; МС (ЭСИ+): 452,2 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (373b).

Соединение 373b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (373а) (330 мг, 0,731 ммоль) в MeOH/THF (2/10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (70,0 мг, 2,92 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (150 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (373b) (210 мг, 68% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,23 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,58, -118,50; МС (ЭСИ+) 420,10 (M+1), (ЭСИ-) 418,10 (M-1); МС (ЭСИ+): 424,10 (M+1), (ЭСИ-): 422,10 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl·0,75H₂O: C, 60,89; H, 4,58; Cl, 7,49; N, 2,96; наблюдаемое: C, 60,82; H, 4,55; Cl, 7,19; N, 2,98.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (374f).

Стадия-1. Получение метил 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоксилата (374а).

Соединение 374а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил 4-гидрокси-3,5-дииодобензоата (55а) (6 г, 14,85 ммоль) в пиридине (20 мл), используя этилбензол (1,52 г, 14,85 ммоль) и оксид меди(I) (1,06 г, 7,43 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексанах) метил 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоксилата (374а) (1,6 г, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,41 (м, 3H), 3,89 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты (374b).

Соединение 374b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоксилата (374а) (1,6 г, 4,23 ммоль) в THF (10 мл) MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (355 г, 8,46 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты (374b) (1,4 г, 91%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,58-7,40 (м, 3H).

Стадия-3. Получение (7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метанола (374с).

Соединение 374с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-иодо-2-фенилбензофуран-5-карбоновой кислоты (374b) (1,4 г, 3,84 ммоль), используя N-метилморфолин (0,466 г, 4,61 ммоль) в THF (50 мл), изобутилхлорформиат (0,63 г, 4,61 ммоль) и NaBH₄ (0,436 г, 11,53 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и кристаллизации из этилацетата (7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метанола (374с) (1,04 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58-7,38 (м, 5H), 4,52 (с, 2H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374d).

Соединение 374d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метанола (374с) (0,3 г, 0,857 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,247 г, 0,942 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,170 г, 0,942 ммоль) и бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,346 г, 0,942 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%) этил 2-(2-((7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374d) (0,206 г, 47% выход) в виде бесцветного твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,93-7,90 (м, 1H), 7,89 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,00-6,91 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (д, J=2,1 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 535 (M+23), (ЭСИ-): 511 (M-1).

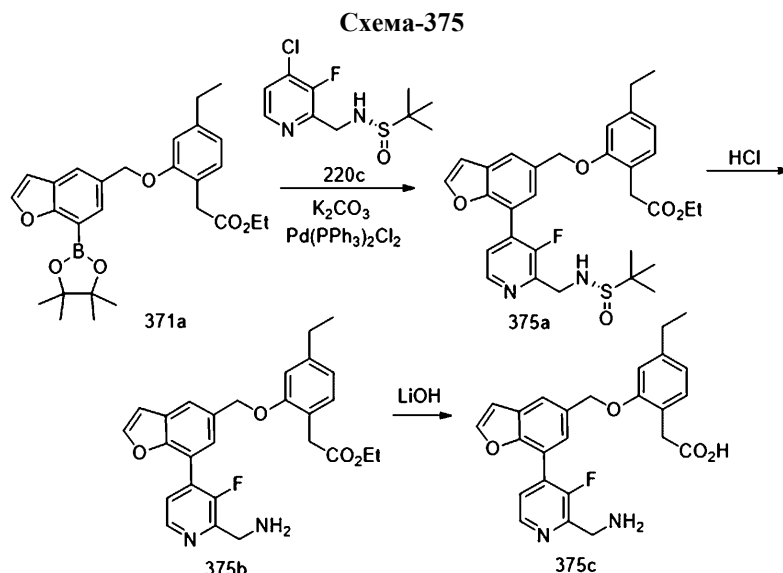
Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374е).

Соединение 374е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374d) (200 мг, 0,390 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (80 мг, 0,429 ммоль), раствор K₂CO₃ (162 мг, 1,171 ммоль) в воде, бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (27 мг, 0,039 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 8 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 4%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374е) (146 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 492 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (374ф).

Соединение 374ф получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (374е) (146 мг, из предыдущей стадии-5) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя гидроксид натрия (47 мг, 1,171 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фенилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (374ф) (115 мг, 64% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,04 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 8,01-7,92 (м, 2H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,62-7,49 (м, 4H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 464 (M+1), (ЭСИ-): 462 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (375с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375а).

Соединение 375а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-этил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (371а) (224 мг, 0,482 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (192 мг, 0,724 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (34 мг, 0,048 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,439 мл, 1,447 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в

атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 4%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375a) (189 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 567 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375b).

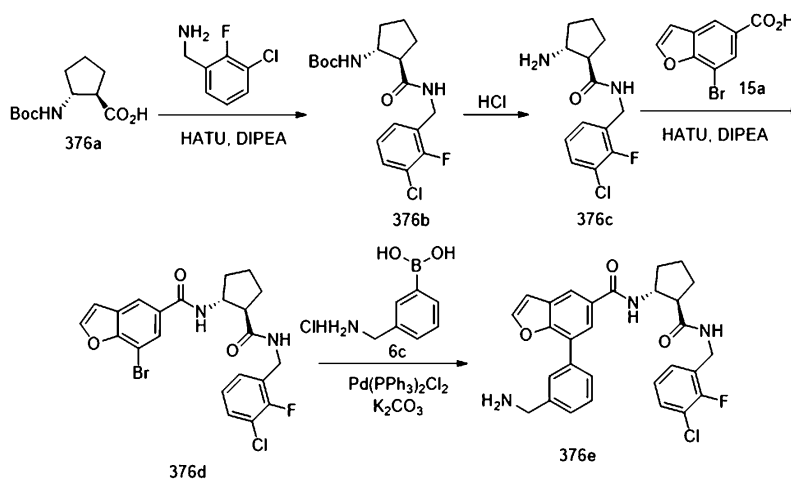
Соединение 375b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375a) (189 мг, 0,334 ммоль) в диоксане (4 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,250 мл, 1,001 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375b), который использовали как есть без очистки на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 463 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (375c).

Соединение 375c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (375b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,649 мл, 1,297 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали воде в ацетонитриле от 0% до 60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (375c) (26 мг, 23% выход), соль HCl, в виде бледно-желтого твердого вещества после лиофилизации.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,60-8,40 (м, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,18-7,04 (м, 2H), 6,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,47-4,27 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,57 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,37; МС (ЭСИ+): 435 (M+1), (ЭСИ-): 433 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,35HCl·1,75H₂O: C, 58,28; H, 5,45; Cl, 9,29; N, 5,44; наблюдаемое: C, 58,38; H, 5,16; Cl, 9,38; N, 5,40.

Схема-376



Получение 7-(3-(аминометил)фенил)-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамида (376e).

Стадия-1. Получение трет-бутил ((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамата (376b).

Соединение 376b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (транс)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентанкарбоновой кислоты (376a) (0,46 г, 2,006 ммоль; CAS № 245115-25-7) в DCM (10 мл), используя (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (0,336 г, 2,107 ммоль), DIPEA (1,051 мл, 6,02 ммоль) и HATU (0,915 г, 2,408 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 30% EtOAc в гексане) трет-бутил ((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамата (376b) в виде непрозрачного масла; МС (ЭСИ+): 371/373 (M+1).

Стадия-2. Получение (транс)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамида (376c).

Соединение 376c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из трет-бутил ((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамата (376b) (из предыдущей стадии-1) в метаноле (10 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 10,03 мл, 40,1 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% MeOH в DCM) (транс)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (376с) (60 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 3H), 7,49 (ддд, J=8,0, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 1H), 7,20 (тд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 4,35 (кд, J=15,2, 5,7 Гц, 2H), 3,70 (дт, J=7,4, 5,7 Гц, 1H), 2,91-2,76 (м, 1H), 2,08 (тд, J=11,5, 9,9, 4,9 Гц, 1H), 2,03-1,87 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 271/273 (M+1).

Стадия-3. Получение 7-бром-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамид (376d).

Соединение 376d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (транс)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (376с) (60 мг, 0,222 ммоль) в DCM (10 мл), используя 7-бромбензофуран-5-карбоновую кислоту (15а) (59 мг, 0,244 ммоль), DIPEA (0,116 мл, 0,665 ммоль) и НАТУ (101 мг, 0,266 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 30% EtOAc в гексане) 7-бром-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамид (376d) (90 мг, 82% выход);

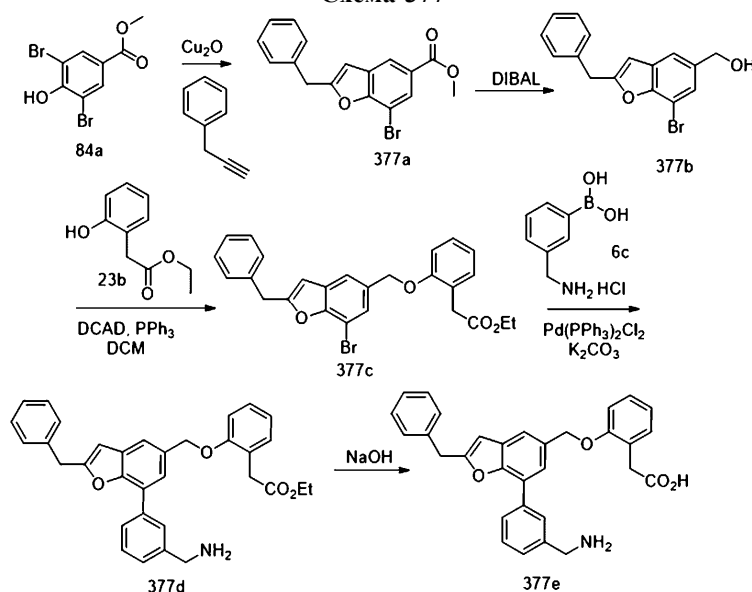
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=6,0, 1,9 Гц, 2H), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,02 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,54-4,19 (м, 3H), 2,76 (тд, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 2,09-1,85 (м, 2H), 1,83-1,55 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 493/495 (M+1); (ЭСИ-): 491/493 (M-1).

Стадия-4. Получение 7-(3-(аминометил)фенил)-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамид (376е).

Соединение 376е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из -бром-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамид (376d) (77 мг, 0,156 ммоль) в диоксане (2 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (32 мг, 0,172 ммоль), раствор K₂CO₃ (65 мг, 0,468 ммоль) в воде (1 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (11 мг, 0,016 ммоль) при нагревании при 100°C в атмосфере аргона в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 7-(3-(аминометил)фенил)-N-((транс)-2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)бензофуран-5-карбоксамид (376е) (62 мг, 76% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,53 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 3H), 8,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 2H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,55-4,22 (м, 3H), 4,16 (к, J=5,5 Гц, 2H), 2,90 (к, J=8,1 Гц, 1H), 2,12-1,85 (м, 2H), 1,85-1,52 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 520/522 (M+1), (ЭСИ-): 518/520; расчет анализа для C₂₉H₂₇ClFN₃O₃·HCl·1,5H₂O: С, 59,70; Н, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; наблюдаемое: С, 59,38; Н, 5,09; Cl, 12,20; N, 7,13.

Схема-377



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (377е).

Стадия-1. Получение метил 2-бензил-7-бромбензофуран-5-карбоксилата (377а).

Соединение 377а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-55, из метил-3,5-дибром-4-гидроксibenzoата (84а) (2,0 г, 6,45 ммоль) в пиридине (17 мл), используя проп-2-ин-1-

илбензол (0,825 г, 7,10 ммоль) и оксид меди(I) (0,462 г, 3,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-3% EtOAc в гексанах) метил 2-бензил-7-бромбензофуран-5-карбоксилата (377a) (0,93 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,11 (с, 2H), 7,41-7,27 (м, 5H), 6,43 (т, J=1,1 Гц, 1H), 4,16 (д, J=1,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 345/347 (M+1).

Стадия-2. Получение (2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метанола (377b).

Соединение 377b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из метил 2-бензил-7-бромбензофуран-5-карбоксилата (377a) (0,93 г, 2,69 ммоль) в DCM (10 мл), используя 1 M DIBAL-H в DCM (6,74 мл, 6,74 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) (2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метанола (377b) (0,73 г, 85% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,26 (м, 8H), 6,34 (т, J=1,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,14 (д, J=1,1 Гц, 2H); МС (ЭСИ+): 339/341 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377c).

Соединение 377c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метанола (377b) (0,73 г, 2,302 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (0,905 г, 3,45 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,622 г, 3,45 ммоль) и бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,268 г, 3,45 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%) этил 2-(2-((2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377c) (0,81 г, 73% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,40-7,18 (м, 7H), 7,06 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 501/503 (M+Na), (ЭСИ-): 477/479 (M-1).

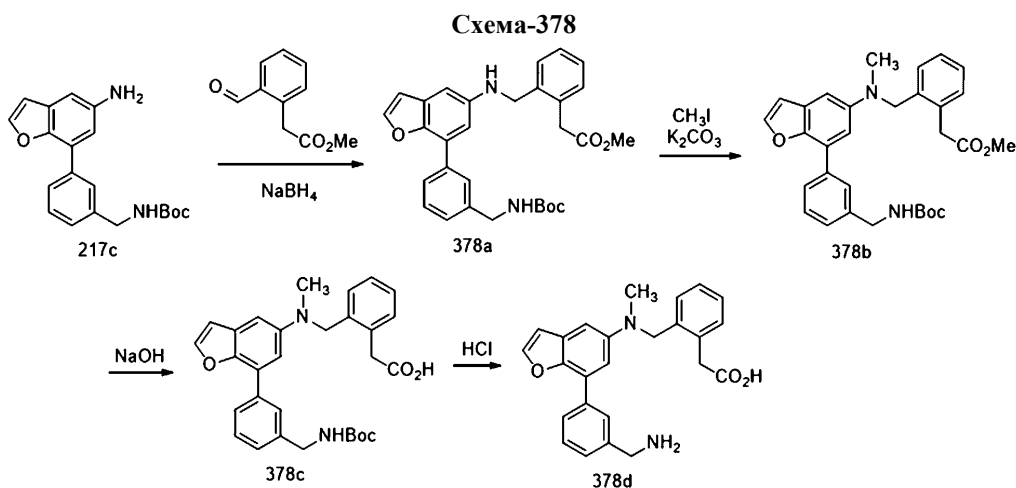
Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377d).

Соединение 377d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-бензил-7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377c) (85 мг, 0,177 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (37 мг, 0,195 ммоль), раствор K₂CO₃ (74 мг, 0,532 ммоль) в воде (1 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (13 мг, 0,018 ммоль) при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 6%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377d) (48 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 506 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (377e).

Соединение 377e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (377d) (48 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя гидроксид натрия (22 мг, 0,532 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-бензилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (377e) (41 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97-7,85 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,48 (м, 3H), 7,35 (д, J=4,4 Гц, 4H), 7,29-7,16 (м, 3H), 7,13-7,03 (м, 1H), 6,89 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 478 (M+1), (ЭСИ-): 476 (M-1); расчет анализа для C₃₁H₂₇NO₄·HCl·H₂O: C, 69,98; H, 5,68; N, 2,63; Cl, 6,66; наблюдаемое: C, 69,81; H, 5,33; N, 2,65; Cl, 7,01.



Получение 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)(метил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378d).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378a).

Соединение 378a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-279, из трет-бутил 3-(5-аминобензофуран-7-ил)бензилкарбамата (217с) (104 мг, 0,307 ммоль) в DCM (10 мл), используя метил 2-(2-формилфенил)ацетат (66 мг, 0,369 ммоль; CAS № 63969-83-5) и борогидрид натрия (58 мг, 1,537 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378a) (117 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 501 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378b).

К раствору метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378a) (117 мг, из предыдущей стадии-1) в MeCN (10 мл) добавляли метилиодид (218 мг, 1,537 ммоль), K₂CO₃ (85 мг, 0,615 ммоль) и нагревали при 40°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и выпаривали до сухости. Остаток переносили в воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) с получением метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378b) (67 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 515 (M+1).

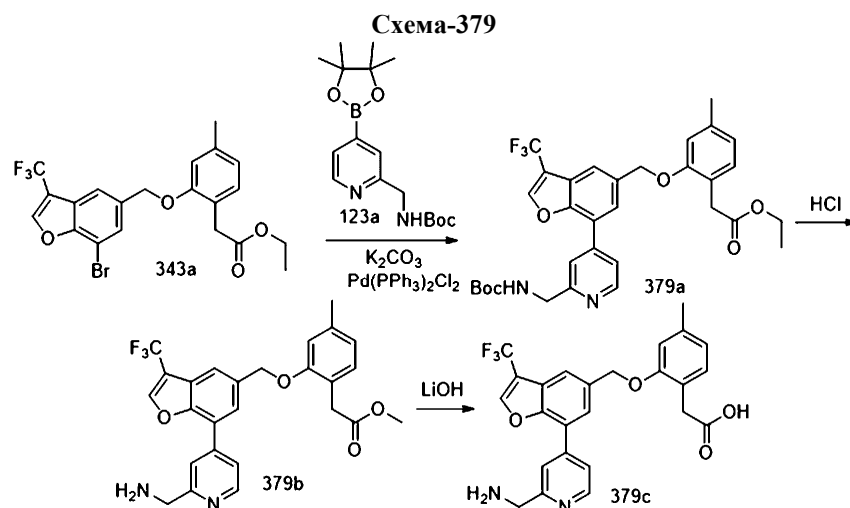
Стадия-3. Получение 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378с).

Соединение 378с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378b) (67 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя NaOH (36,9 мг, 0,922 ммоль). Это приводило к получению после обработки 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378с), которую использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 501 (M+1), (ЭСИ-): 499 (M-1).

Стадия-4. Получение 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378d).

Соединение 378d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из 2-(2-(((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378с) (из предыдущей стадии-3) в диоксане (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,768 мл, 3,07 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (378d) (50 мг, 41% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (м, 3H), 7,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=4,2 Гц, 2H), 6,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,12 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,11 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 401 (M+1), (ЭСИ-): 399 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (379с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379а).

Соединение 379а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (343а) (141 мг, 0,299 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (123а) (150 мг, 0,449 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (32 мг, 0,045 ммоль) и раствор K_2CO_3 (124 мг, 0,898 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379а) (179 мг, 100% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 599,3 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379б).

Соединение 379б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379а) (175 мг, 0,292 ммоль) в метаноле (6 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,6 мл, 2,4 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 80%] метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379б) (91 мг, 64% выход) в виде прозрачного масла;

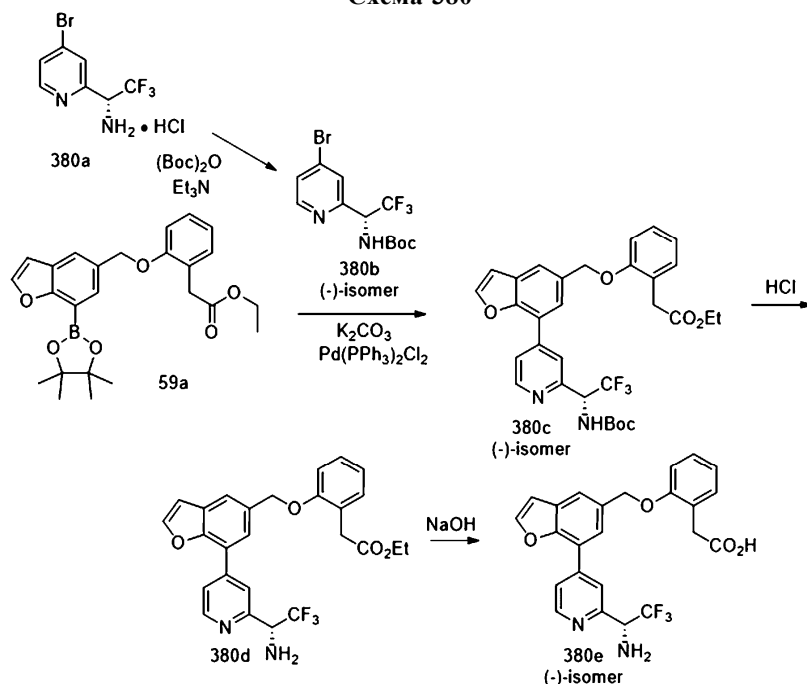
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,95 (к, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,11 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,81-6,67 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -58,07. МС (ЭСИ+): 485,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (379с).

Соединение 379с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (379б) (89 мг, 0,184 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (61 мг, 1,454 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (379с) (51 мг, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,98 (к, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,61 (с, 3H), 8,08 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=2,7$ Гц, 3H), 7,10 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,32 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,56 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -57,99. МС (ЭСИ+): 471,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 469,1 (M-1); расчет анализа для $C_{25}H_{21}F_3N_2O_4 \cdot 1,25HCl \cdot 1,5H_2O$: С, 55,29; Н, 4,69; N, 5,16; Cl, 8,16; наблюдаемое: С, 55,20; Н, 4,71; N, 5,20; Cl, 8,08.

Схема-380



Получение (R)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (380е).

Стадия-1. Получение (R)-трет -бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамата (380б).

К раствору (R)-1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорида (380а) (200 мг, 0,686 ммоль; CAS № 1213120-39-8) в DCM (10 мл) добавляли ангидрид Вос (449 мг, 2,058 ммоль), Et₃N (208 мг, 2,058 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали H₂O (2×25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали метанолом в DCM от 0% до 5%] с получением продукта (R)-трет-бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамата (380б) (120 мг, 49% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 5,53 (п, J=8,7 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H); оптическое вращение [α]_D = -65 (с=0,04, MeOH).

Стадия-2. Получение (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380с).

Соединение 380с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59а) (134 мг, 0,307 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (R)-трет-бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамат (380б) (120 мг, 0,338 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (22 мг, 0,031 ммоль) и раствор K₂CO₃ (127 мг, 0,922 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-15% EtOAc в гексане] (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380с) (97 мг, 54,0% выход) в виде бледно-зеленого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (д, 1H), 8,35-8,13 (м, 3H), 8,01 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,13 (дд, J=7,3, 1,7 Гц, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,60 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 585 (M+1); оптическое вращение [α]_D = -40 (с=0,015, MeOH).

Стадия-3. Получение (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380д).

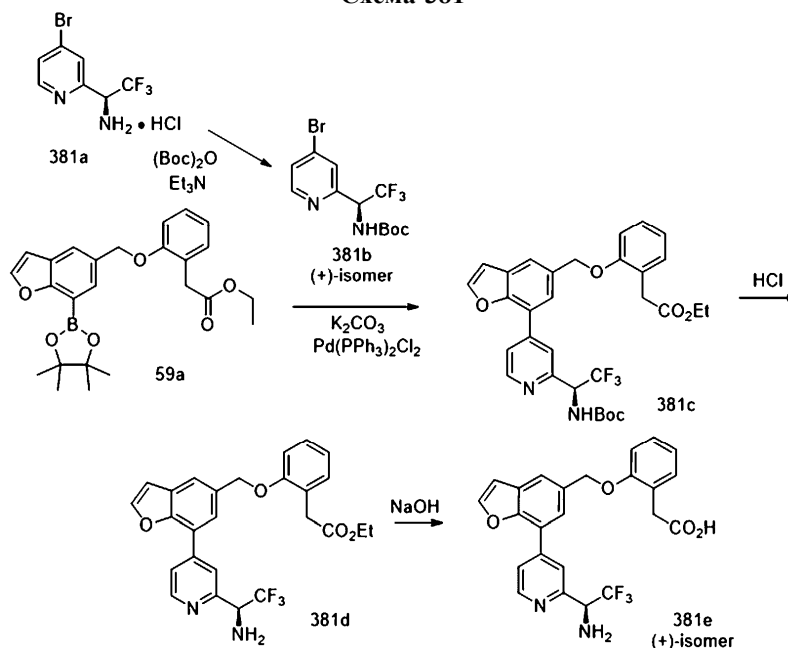
Соединение 380д получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380с) (97 мг, 0,166 ммоль) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,830 мл, 3,32 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки, (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380д) (80 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 485 (M+1).

Стадия-4. Получение (R)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (380е).

Соединение 380e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из (R)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (380d) (80 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (4 мл), воде (1 мл), используя 1N водн. NaOH (0,498 мл, 0,498 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (R)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (380e) (65 мг, 86% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,92 (т, 1H), 5,84 (к, J=7,6 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 457 (M+1), (ЭСИ-): 455 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₃N₂O₄·1,15HCl·2H₂O: C, 53,94; H, 4,56; Cl, 7,63; N, 5,24; наблюдаемое: C, 53,97; H, 4,30; Cl, 7,96; N, 5,17; оптическое вращение [α]_D = -2,62 (c=0,305, MeOH).

Схема-381



Получение (s)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (381e).

Стадия-1. Получение (S)-трет-бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамата (381b).

Соединение 381b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-380 из (S)-1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорид (381a) (200 мг, 0,686 ммоль; CAS № 1213859-26-7) в DCM (10 мл), используя ангидрид Вос (449 мг, 2,058 ммоль), Et₃N (208 мг, 2,058 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 0-5% MeOH в DCM) (S)-трет-бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамата (381b) (70 мг, 29% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,3, 1,9 Гц, 1H), 5,66-5,34 (м, 1H), 1,41 (с, 9H); оптическое вращение [α]_D = +36 (c=0,05, MeOH).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381c).

Соединение 381c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (80 мг, 0,183 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (S)-трет-бутил (1-(4-бромпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)карбамат (381b) (72 мг, 0,202 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (13 мг, 0,018 ммоль) и раствор K₂CO₃ (76 мг, 0,550 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-15% EtOAc в гексане] (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381c) в виде бледно-зеленого густого масла; МС (ЭСИ+): 585 (M+1).

Стадия-3. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381d).

Соединение 381d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (S)-

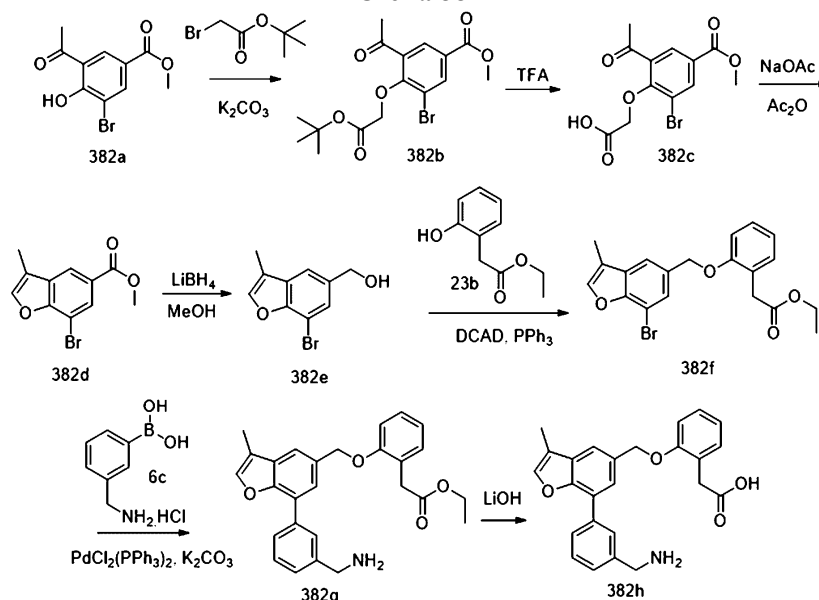
этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381с) (из предыдущей стадии-2) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в диксане; 0,458 мл, 1,834 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки, (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381d) (20 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 485 (M+1).

Стадия-4. Получение (S)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (381e).

Соединение 381e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из (S)-этил 2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (381d) (20 мг, из предыдущей стадии-3) в MeOH (4 мл), воде (1 мл), используя NaOH (22,00 мг, 0,550 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (S)-2-(2-((7-(2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (381e) (15 мг, 18% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,64 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,91 (тд, J=8,2, 7,7, 1,1 Гц, 2H), 5,94-5,80 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 457 (M+1), (ЭСИ-): 455 (M-1); оптическое вращение [α]_D = +3,56 (с=0,225, MeOH).

Схема-382



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (382h).

Стадия-1. Получение метил 3-ацетил-5-бром-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)бензоата (382b)

Смесь метил 3-ацетил-5-бром-4-гидроксибензоата (382a) (1,03 г, 3,77 ммоль), трет-бутил 2-бромацетата (1,1 г, 5,64 ммоль; CAS № 160753-84-4) и K₂CO₃ (1,26 г, 9,12 ммоль) в ацетоне (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 35%] с получением метил 3-ацетил-5-бром-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)бензоата (382b) (1,39 г, 95% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия-2. Получение 2-(2-ацетил-6-бром-4-(метоксикарбонил)фенокси)уксусной кислоты (382с).

Соединение 382с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 3-ацетил-5-бром-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтоксид)бензоата (382b) (1,38 г, 3,56 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (10,98 мл, 143 ммоль). Это приводило к получению после обработки и растирания остатка в гексане 2-(2-ацетил-6-бром-4-(метоксикарбонил)фенокси)уксусной кислоты (382с) (1,18 г, 100% выход) в виде серого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).

Стадия-3. Получение метил 7-бром-3-метилбензофуран-5-карбоксилата (382d)

Смесь 2-(2-ацетил-6-бром-4-(метоксикарбонил)фенокси)уксусной кислоты (382с) (1,1 г, 3,32 ммоль) и безводного NaOAc (1,090 г, 13,29 ммоль) в Ac₂O (25 мл, 265 ммоль) нагревали с обратным холодильником

ником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водн. раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель(24 г), элюировали этилацетатом в гексанах 0-35%] с получением метил 7-бром-3-метилбензофуран-5-карбоксилата (382d) (424 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,27 (д, $J=1,3$ Гц, 3H).

Стадия-4. Получение (7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метанола (382e).

Соединение 382e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 7-бром-3-метилбензофуран-5-карбоксилата (382d) (420 мг, 1,561 ммоль) в THF (15 мл), используя LiBH_4 (1,8 мл, 7,20 ммоль) и MeOH (0,27 мл, 6,67 ммоль). Это приводило к получению после обработки (7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метанола (382e) (376 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,49 (дд, $J=1,4, 0,6$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,58 (т, $J=5,8, 0,7$ Гц, 2H), 2,20 (с, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382f).

Соединение 382f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метанола (382e) (370 мг, 1,535 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (443 мг, 1,688 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (332 мг, 1,842 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (620 мг, 1,688 ммоль) в DCM (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексанах от 0% до 40%] этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382f) (299 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=14,1, 7,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,02 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,22 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

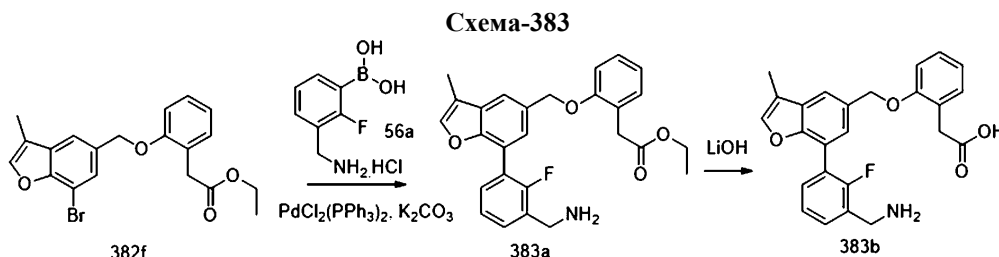
Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382g).

Соединение 382g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382f) (157 мг, 0,389 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (88 мг, 0,584 ммоль), K_2CO_3 (161 мг, 1,168 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (41 мг, 0,058 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382g) (167 мг, 100% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 430,2 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (382h).

Соединение 382h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382g) (163 мг, 0,38 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (70 мг, 1,668 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (382h) (78 мг, 51% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,97-7,83 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 2H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,27 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 400,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 65,86; Н, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; наблюдаемое: С, 66,12; Н, 5,75; Cl, 7,61; N, 3,10.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (383b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-

ил)метокси)фенил)ацетата (383а).

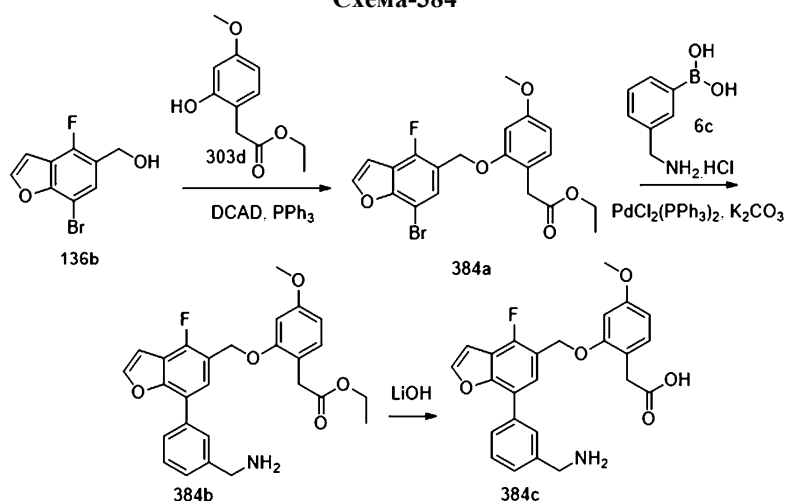
Соединение 383а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (382f) (139 мг, 0,345 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновую кислоту (56а) (106 мг, 0,517 ммоль), K_2CO_3 (143 мг, 1,034 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (36 мг, 0,052 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 45 мин на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (383а) (154 мг, 100% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 448,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (383b).

Соединение 383b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (383а) (154 мг, 0,344 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (79 мг, 1,883 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (383b) (85 мг, 59% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (с, 2H), 7,89-7,77 (м, 2H), 7,73 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,51-7,35 (м, 2H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,26 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,51; МС (ЭСИ+): 420,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 418,1 (M-1); расчет анализа для $C_{25}H_{22}FNO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 63,36; H, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; наблюдаемое: C, 63,51; H, 5,38; Cl, 7,79; N, 3,28.

Схема-384



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (384с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384а).

Соединение 384а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (594 мг, 2,424 ммоль) в DCM (75 мл), используя трифенилфосфин (699 мг, 2,67 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (303d) (612 мг, 2,91 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 979 мг, 2,67 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384а) (703 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,20 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,53.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384b).

Соединение 384b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384а) (150 мг, 0,343 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (78 мг, 0,515 ммоль), K_2CO_3 (142 мг, 1,029 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (36 мг, 0,051 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к по-

лучению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384b) (109 мг, 69% выход) в виде бесцветного масла.

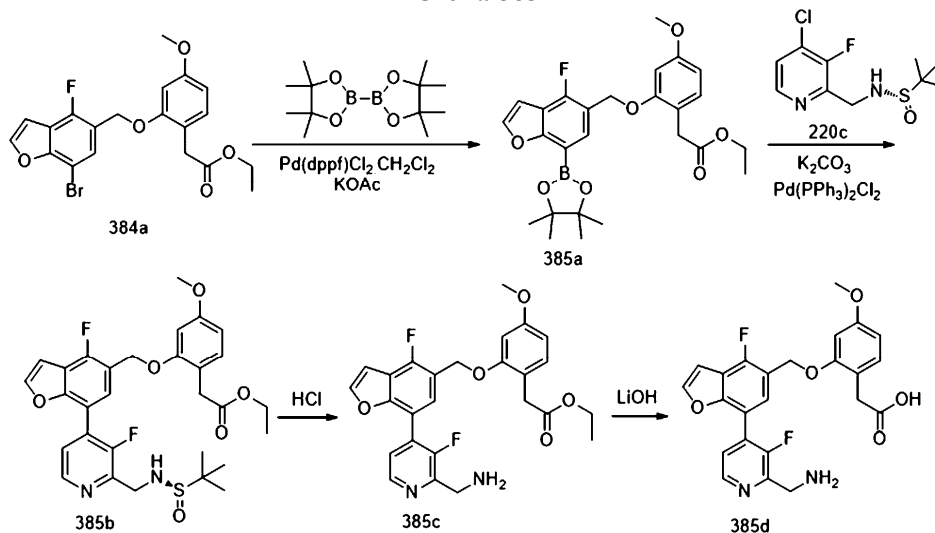
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,46 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,21 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,86 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -125,43. МС (ЭСИ+): 464,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (384с).

Соединение 384с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384b) (105 мг, 0,227 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (38 мг, 0,906 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (384с) (79 мг, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,91-8,18 (м, 3H), 8,18-8,01 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,23-7,10 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,52-6,34 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,39 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -124,69; МС (ЭСИ+): 436,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 434,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 63,03; Н, 4,97; Cl, 7,44; N, 2,94; наблюдаемое: С, 63,25; Н, 4,82; Cl, 7,19; N, 2,92.

Схема-385



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (385d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385a).

Соединение 385a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (384a) (250 мг, 0,572 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (218 мг, 0,858 ммоль), ацетат калия (168 мг, 1,715 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70 мг, 0,086 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 95°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385a) (189 мг, 68% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -118,86.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385b).

Соединение 385b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385a) (185 мг, 0,382 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (121 мг, 0,458 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (40 мг, 0,057 ммоль) и раствор K_2CO_3 (158 мг,

1,146 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385b) (224 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 587,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385c).

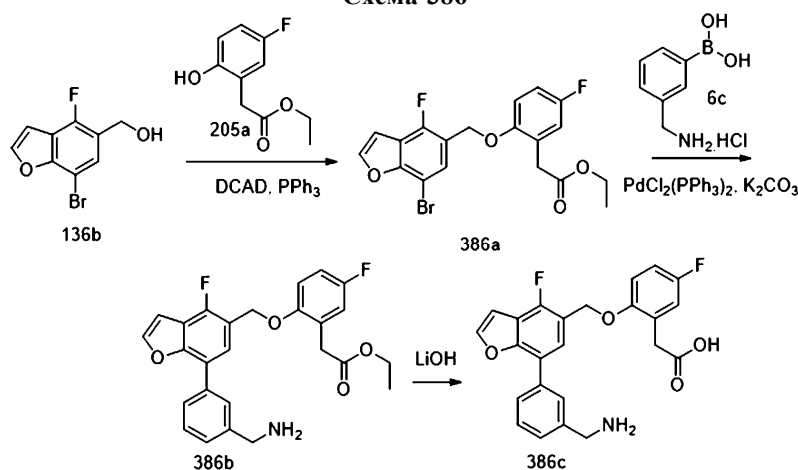
Соединение 385c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385b) (224 мг, 0,382 ммоль) в MeOH (8 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,5 мл, 2,0 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0 до 70%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385c) (79 мг, 43% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 483,1 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (385d).

Соединение 385d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (385c) (75 мг, 0,155 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали в воде в ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (385d) (42 мг, 60% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,5 Гц, 4H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,26, -128,47. МС (ЭСИ+): 455,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 453,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀F₂N₂O₅·HCl·2,5H₂O: C, 53,79; H, 4,89; Cl, 6,62; N, 5,23; наблюдаемое: C, 53,73; H, 4,77; Cl, 6,83; N, 5,37.

Схема-386



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (386c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386a).

Соединение 386a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (0,98 г, 4,00 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (1,154 г, 4,40 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205a) (0,951 г, 4,80 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,615 г, 4,40 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386a) (1,65 г, 97% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -123,58, -124,55.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386b).

Соединение 386b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386a) (150 мг, 0,353 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (80 мг, 0,529 ммоль), K_2CO_3 (146 мг, 1,058 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (37 мг, 0,053 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386b) (127 мг, 80% выход) в виде бесцветного масла;

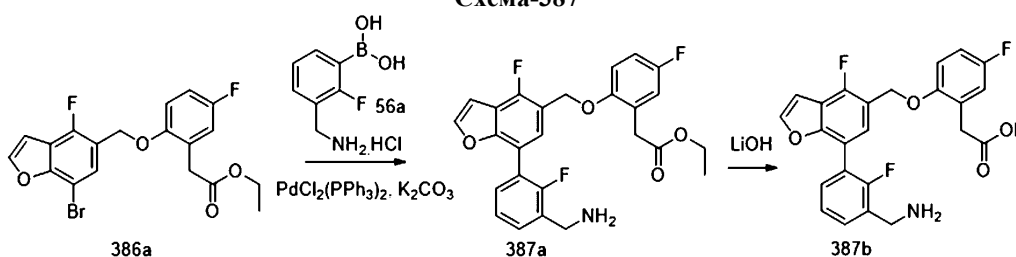
1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=6,7, 3,9, 2,1 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 2H), 5,25 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,87 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -123,74, -125,46. МС (ЭСИ+): 452,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (386с).

Соединение 386с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386b) (123 мг, 0,272 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (60 мг, 1,430 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (386с) (103 мг, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (дк, J=7,3, 3,0, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,20-7,08 (м, 2H), 7,08-6,96 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -123,66, -124,66; МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для $C_{24}H_{19}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; наблюдаемое: C, 60,08; H, 4,80; Cl, 7,32; N, 2,96.

Схема-387



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (387b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (387a).

Соединение 387a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386a) (156 мг, 0,367 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (93 мг, 0,550 ммоль), K_2CO_3 (152 мг, 1,101 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (39 мг, 0,055 ммоль) в атмосфере Ag при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (387a) (153 мг, 89% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 470,1 (M+1).

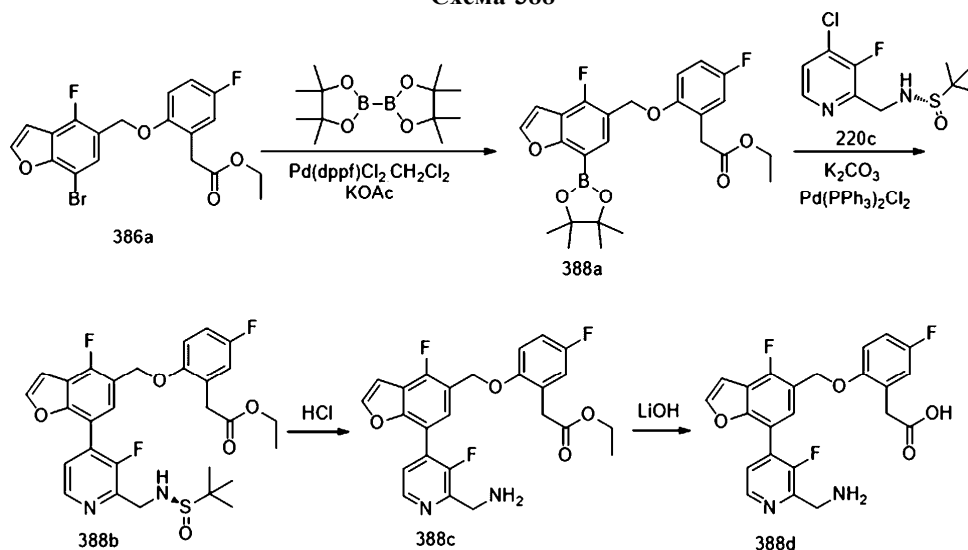
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (387b).

Соединение 387b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (387a) (153 мг, 0,326 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (61 мг, 1,454 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (387b) (57 мг, 40% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,09 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,70-7,54 (м, 2H), 7,50 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 5,20

(с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,48 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -118,49, -123,53, -123,60; МС (ЭСИ+): 442,1 (M+1), МС (ЭСИ-): 440,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 58,66; Н, 4,21; Cl, 7,22; N, 2,85; наблюдаемое: С, 58,74; Н, 4,24; Cl, 7,38; N, 2,97.

Схема-388



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (388d).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (388a).

Соединение 388a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386a) (630 мг, 1,482 ммоль), используя бис(пинаколато)дистор (564 мг, 2,222 ммоль), ацетат калия (436 мг, 4,44 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (181 мг, 0,222 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 95°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(5-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (388a) (596 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=9,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,11 (кд, $J=4,2, 3,8, 1,7$ Гц, 3H), 5,17 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 3,95 (к, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -118,98, -123,68.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388b).

Соединение 388b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (388a) (252 мг, 0,534 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (184 мг, 0,694 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (40 мг, 0,057 ммоль) и раствор K_2CO_3 (221 мг, 1,601 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388b) (307 мг, 100% выход) в виде темного масла, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 575,2 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388с).

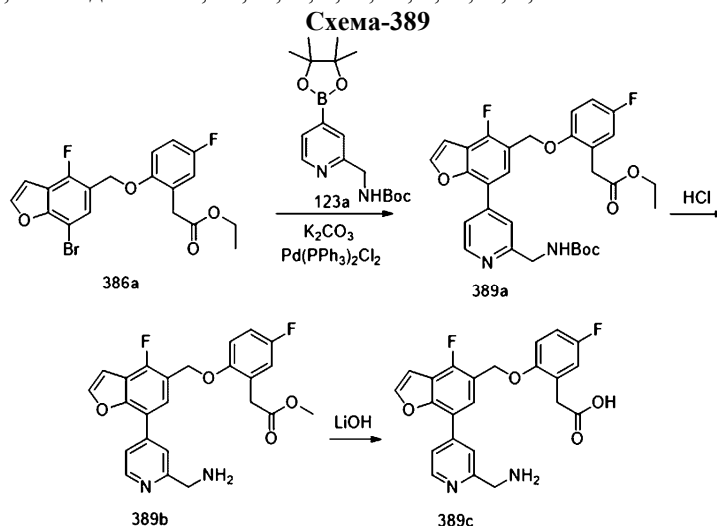
Соединение 388с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388b) (307 мг, 0,534 ммоль) в MeOH (8 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,6 мл, 2,40 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0 до 100%] смеси метил и этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388с) в виде бесцветного масла. МС (ЭСИ+): 471,1 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (388d).

Соединение 388d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (388с) (138 мг, 0,293 ммоль) в MeOH (6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (71 мг, 1,692 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали воде в ацетонитриле (с 0,1% HCl) от 0% до 100%]

2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (388d) (91 мг, 70% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,28 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,7 Гц, 4H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,7, 4,7 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,24, -123,56, -128,49; MS (ЭСИ+): 443,1 (M+1); MS (ЭСИ-): 441,1 (M-1); расчет анализа для C₂₃H₁₇F₃N₂O₄·HCl·0,5H₂O: C, 56,62; H, 3,93; Cl, 7,27; N, 5,74; наблюдаемое: C, 56,53; H, 3,81; Cl, 7,25; N, 5,79.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (389с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389а).

Соединение 389а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (386а) (240 мг, 0,564 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123а) (264 мг, 0,790 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (59 мг, 0,085 ммоль) и раствор K₂CO₃ (234 мг, 1,693 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389а) (288 мг, 92% выход) в виде темного масла. MS (ЭСИ+): 553,2 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389b).

Соединение 389b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389а) (288 мг, 0,521 ммоль) в MeOH (6 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1 мл, 4,0 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM от 0% до 100%] метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389b) (229 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ЭСИ+): 439,1 (M+1).

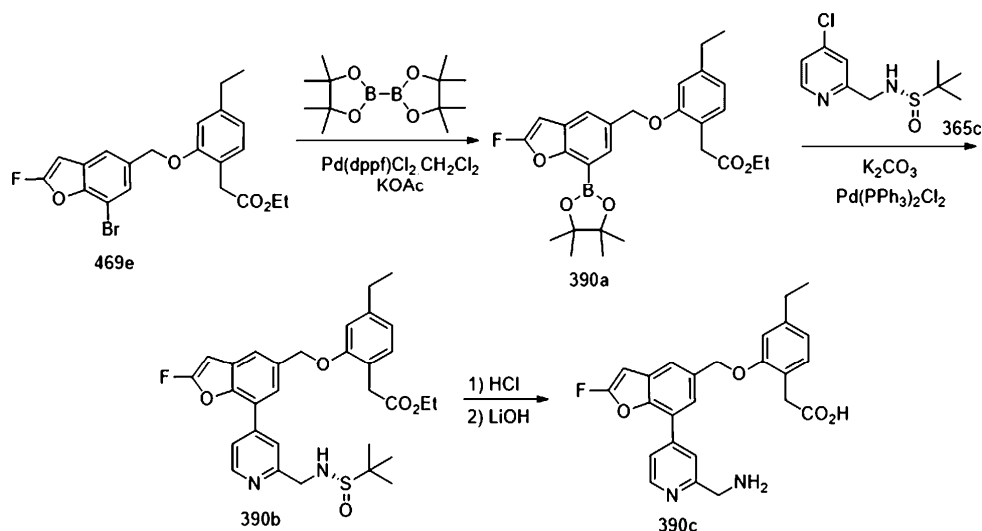
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (389с).

Соединение 389с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (389b) ((229 мг, 0,506 ммоль) в MeOH (6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (111 мг, 2,65 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (389с)

(132 мг, 62% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,70 (с, 3H), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=5,4, 1,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 7,17-7,01 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -121,10, -123,60; МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 423,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 53,61; Н, 4,30; Cl, 13,76; N, 5,44; наблюдаемое: С, 53,54; Н, 4,13; Cl, 13,45; N, 5,43.

Схема-390



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (390с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-этил-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (390а).

Соединение 390а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469е) (350 мг, 0,804 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (306 мг, 1,206 ммоль), ацетат калия (237 мг, 2,412 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (66 мг, 0,080 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 5%] этил 2-(4-этил-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (390а) (326 мг, 84% выход) в виде непрозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,7 Гц, 2H), 1,19-1,13 (м, 15H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,75; МС (ЭСИ+): 505,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (390b).

Соединение 390b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-этил-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (390а) (156 мг, 0,323 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (88 мг, 0,356 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23 мг, 0,032 ммоль) и раствор K_2CO_3 (134 мг, 0,970 ммоль) в воде (0,3 мл) нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM от 0% до 3%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (390b) (111 мг, 61% выход) в виде оранжевого масла; МС (ЭСИ+): 567,2 (M+1).

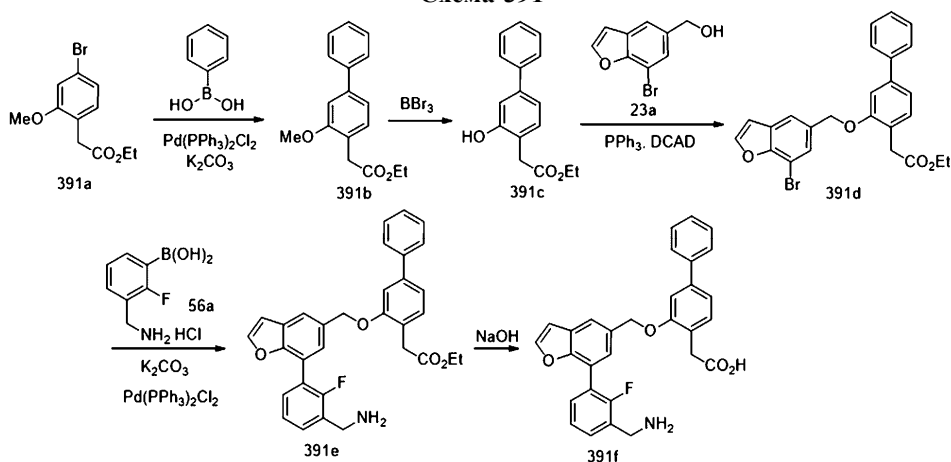
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (390с).

Соединение 390с получали из (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (390b) (111 мг, 0,196 ммоль) в THF (4 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,147 мл, 0,588 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор 2,0 М LiOH (0,378 мл, 0,757 ммоль) добавляли и перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты

(390с) (11 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,37 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (д, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 6,50 (д, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,60 (к, 2H), 1,18 (т, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -111,21; LC, 2,069 мин, 98,3%; MS (ЭСИ+): 435,2 (M+1); (ЭСИ-): 433,1 (M-1).

Схема-391



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (391f).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391b).

Соединение 391b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-метоксифенил)ацетата (391a) (0,95 г, 3,48 ммоль; CAS № 1261570-38-0) в диоксане (8 мл), используя фенилбороновую кислоту (0,467 г, 3,83 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0,244 г, 0,348 ммоль) и раствор K_2CO_3 (1,442 г, 10,43 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 5%) этил 2-(3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391b) (0,67 г, 71% выход) в виде прозрачно-бесцветного густого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (д, 2H), 7,47 (тq, $J=6,8$, 0,9 Гц, 2H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 4,07 (к, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 1,19 (т, $J=7,1$, 0,8 Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 293 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(3-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391с).

Соединение 391с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257, из этил 2-(3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391b) (0,67 г, 2,479 ммоль) в дихлорметане (10 мл), используя трибромид бора (4,96 мл, 4,96 ммоль, 1 М раствор в DCM). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) этил 2-(3-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391с) (0,46 г, 72% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,71 (с, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,45 (дд, $J=8,5$, 6,7 Гц, 2H), 7,40-7,29 (м, 1H), 7,19 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 4,08 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,19 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 257 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391d).

Соединение 391d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (0,448 г, 1,974 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (0,941 г, 3,59 ммоль), этил 2-(3-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетат (391с) (0,46 г, 1,795 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,318 г, 3,59 ммоль) в DCM (25 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 10%) этил 2-(3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391d) (0,69 г, 83% выход) в виде бледно-зеленого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,03 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ЭСИ+): 487/489 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391е).

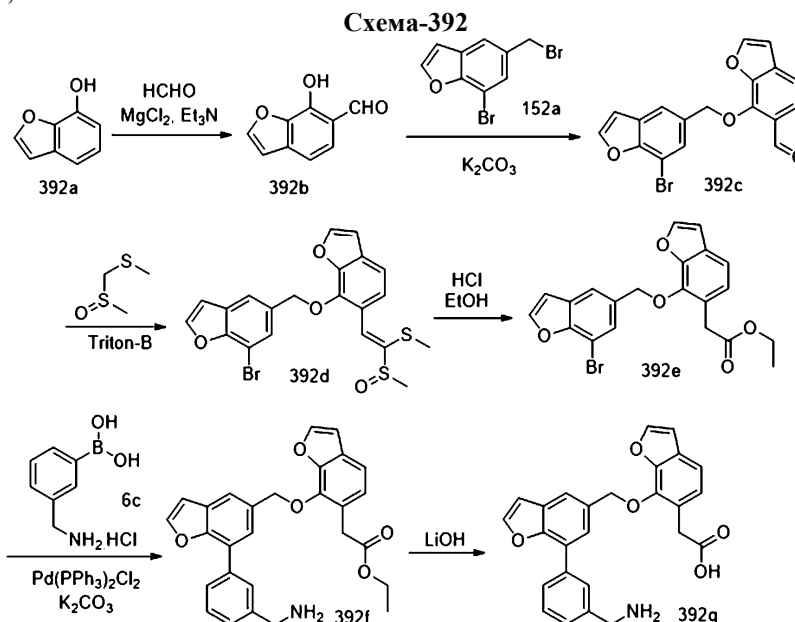
Соединение 391е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-

(3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391d) (135 мг, 0,290 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (66 мг, 0,319 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (20 мг, 0,029 ммоль) и раствор K_2CO_3 (120 мг, 0,870 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали MeOH в DCM от 0% до 5%) этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391e) (65 мг) в виде прозрачного бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 510 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (391f).

Соединение 391f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из этил 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391e) (65 мг, из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (23 мг, 0,58 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (391f) (50 мг, 36% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 4H), 7,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 482 (M+1), (ЭСИ-): 480 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FNO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 65,04; H, 5,28; Cl, 6,40; N, 2,53; наблюдаемое: C, 65,04; H, 5,00; Cl, 6,74; N, 2,61.



Получение 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)уксусной кислоты (392g).

Стадия-1. Получение 7-гидроксибензофуран-6-карбальдегида (392b).

Соединение 392b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-266 из бензофуран-7-ол (392a) (500 мг, 3,73 ммоль; CAS № 4790-81-2), используя MgCl_2 (532 мг, 5,59 ммоль), Et_3N (1,975 мл, 14,17 ммоль), параформальдегид (2,239 г, 74,6 ммоль) в безводном MeCN (25 мл) Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 25 г, элюировали этилацетатом и гексанами) 7-гидроксибензофуран-6-карбальдегида (392b) (133 мг, 22,00% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,50 (с, 1H), 10,27 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,2, 0,5$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Стадия-2. Получение 7-((7-(3-(аминометил)фенил)метокси)бензофуран-6-карбальдегида (392c).

Соединение 392c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (125 мг, 0,771 ммоль), используя 7-гидроксибензофуран-6-карбальдегид (392b) (224 мг, 0,771 ммоль) и K_2CO_3 (320 мг, 2,313 ммоль) в DMF (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали EtOAc в гексане) 7-((7-(3-(аминометил)фенил)метокси)бензофуран-6-карбальдегида (392c) (255 мг, 89%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H),

7,82 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H).

Стадия-3. Получение (E)-7-бром-5-(((6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-7-ил)окси)метил)бензофурана (392d).

Соединение 392d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 7-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-карбальдегида (392с) (250 мг, 0,674 ммоль), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (134 мг, 1,078 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор) (0,153 мл, 0,337 ммоль) в THF (10 мл) при нагревании при 70°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) (E)-7-бром-5-(((6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-7-ил)окси)метил)бензофуран (392d) (322 мг, 100% выход) в виде желтого сиропа; МС (ЭСИ+): 477,0, 479,9 (М, М+2).

Стадия-4. Получение этил 2-(7-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392е).

Соединение 392е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из (E)-7-бром-5-(((6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)бензофуран-7-ил)окси)метил)бензофурана (392d) (322 мг, 0,674 ммоль) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,674 мл, 2,70 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом и гексанами) этил 2-(7-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392е) (135 мг, 47% выход) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392f).

Соединение 392f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(7-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392е) (125 мг, 0,291 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (68 мг, 0,364 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (31 мг, 0,044 ммоль) и K₂CO₃ (121 мг, 0,894 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 12 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 90%) этил 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392f) (70 мг, 53% выход) в виде масла;

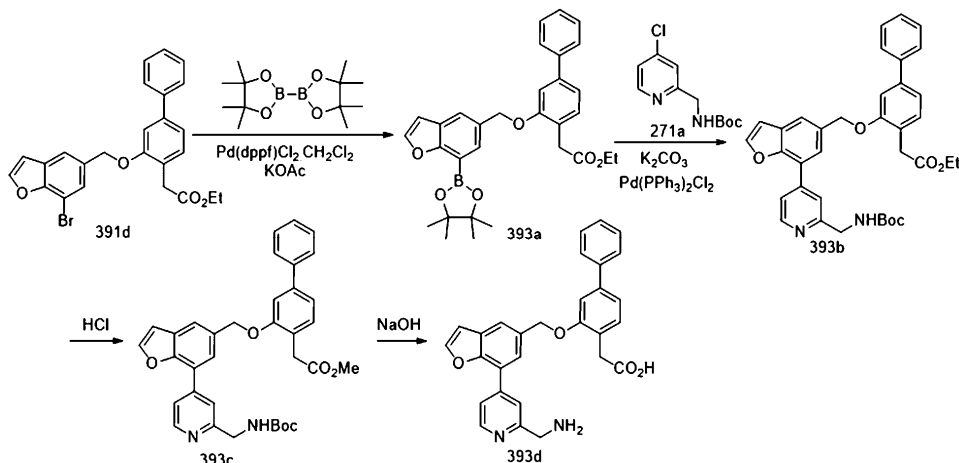
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=9,1, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 456,1 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)уксусной кислоты (392g).

Соединение 392g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)ацетата (392f) (68 мг, 0,149 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (2 мл), используя раствор гидроксида лития (14 мг, 0,597 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(7-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)бензофуран-6-ил)уксусной кислоты (392g) (52 мг, 81% выход), хлороводородной соли, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H), 8,50 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19-7,04 (м, 2H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 428,10 (М+1), (ЭСИ-): 426,10 (М-1); расчет анализа для C₂₆H₂₁NO₅·HCl·1,25H₂O: С, 64,20; Н, 5,08; Cl, 7,29; N, 2,88; наблюдаемое: С, 64,27; Н, 5,17; Cl, 7,35; N, 2,89.

Схема-393



Получение 2-(3-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (393d).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393a).

Соединение 393a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (391d) (328 мг, 0,705 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (268 мг, 1,057 ммоль), ацетат калия (208 мг, 2,115 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (58 мг, 0,070 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 10%] этил 2-(3-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393a) (331 мг, 92% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 3H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 535 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393b).

Соединение 393b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393a) (145 мг, 0,283 ммоль) в диоксане (4 мл), используя трет-бутил (4-хлорпиридин-2-ил)метилкарбамат (271a) (76 мг, 0,311 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (20 мг, 0,028 ммоль) и раствор K₂CO₃ (117 мг, 0,849 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-30% EtOAc в гексане] этил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393b) (35 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 593 (M+1).

Стадия-3. Получение метил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393c).

Соединение 393c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393b) (35 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1,415 мл, 5,66 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393c); МС (ЭСИ+): 479 (M+1).

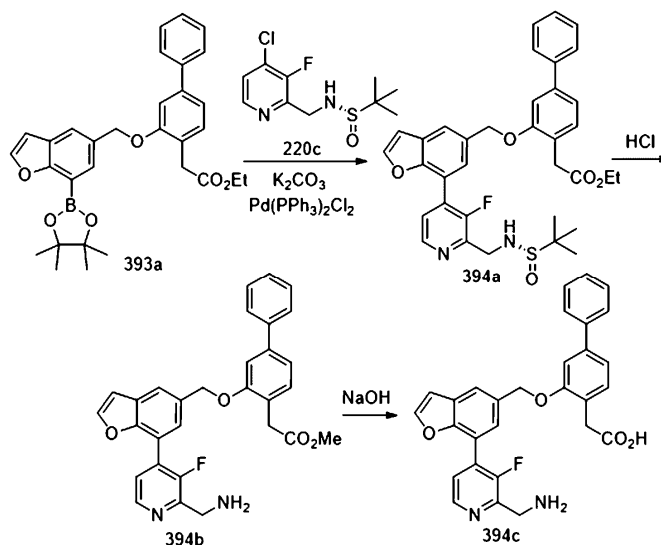
Стадия-4. Получение 2-(3-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (393d).

Соединение 393d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(3-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393c) (из предыдущей стадии-3) в MeOH (3 мл), используя NaOH (34,0 мг, 0,849 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(3-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (393d) (10 мг, 8% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48-8,32 (м, 3H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07

(с, 1H), 7,99 (дд, J=5,0, 1,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,46 (дт, J=8,4, 6,7 Гц, 2H), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,21 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,41-4,27 (м, 2H), 3,65 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 465 (M+1), 463 (M-1).

Схема-394



Получение 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (394с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(3-((7-(2-((1,1-димилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394а).

Соединение 394а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (393а) (202 мг, 0,394 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (115 мг, 0,434 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (28 мг, 0,039 ммоль) и раствор K₂CO₃ (163 мг, 1,183 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-4% MeOH в DCM] (S)-этил 2-(3-((7-(2-((1,1-димилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394а) (100 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+) 615 (M+1).

Стадия-2. Получение метил 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394б).

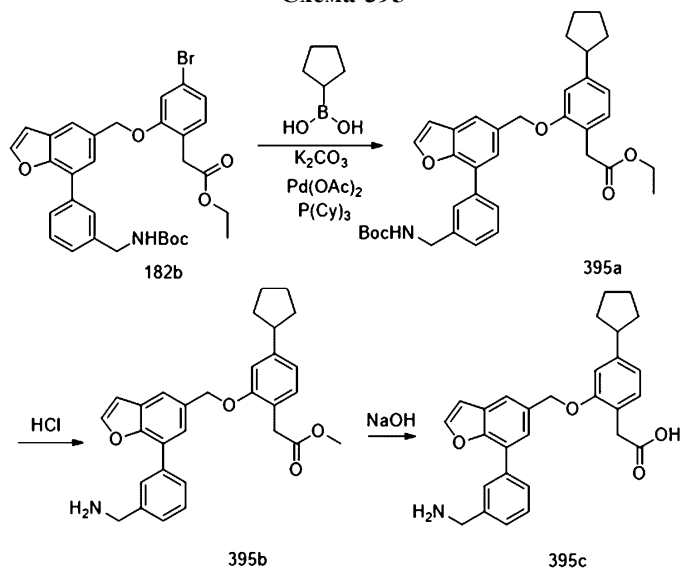
Соединение 394б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (S)-этил 2-(3-((7-(2-((1,1-димилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394а) (100 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (4 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1,971 мл, 7,88 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394б); МС (ЭСИ+): 497 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (394с).

Соединение 394с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (394б) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя NaOH (47 мг, 1,183 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(3-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (394с) (60 мг, 32% выход) HCl в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57-8,39 (м, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 3H), 7,47 (дт, J=8,3, 6,6 Гц, 2H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,40 (г, J=4,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+) 483 (M+1), 481 (M-1); Расчет анализа для C₂₉H₂₃FN₂O₄·1,15HCl·H₂O: С, 64,21; Н, 4,86; Cl, 7,52; N, 5,16; наблюдаемое: С, 64,34; Н, 4,85; Cl, 7,40; N, 5,18.

Схема-395



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)-уксусной кислоты (395с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395а).

Соединение 395а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (182b) (202 мг, 0,394 ммоль) в PhMe (10 мл), используя циклопентилбороновую кислоту (84 мг, 0,740 ммоль), Pd(OAc)₂ (8,31 мг, 0,037 ммоль), P(Cy)₃ (20,76 мг, 0,074 ммоль) и раствор K₂CO₃ (169 мг, 1,221 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-15% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395а) (57 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 606 (М+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395b).

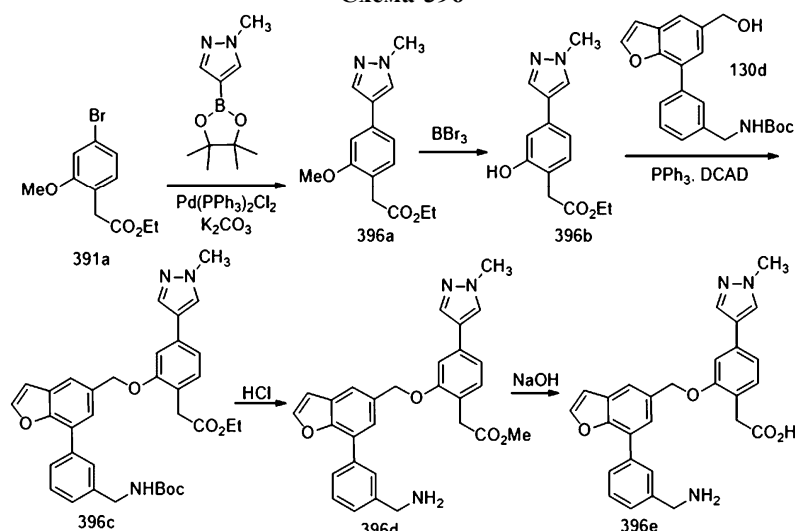
Соединение 395b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395а) (57 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,463 мл, 1,850 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395b); МС (ЭСИ+) 470 (М+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)уксусной кислоты (395с).

Соединение 395с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)ацетата (395b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя NaOH (44 мг, 1,11 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (С18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-циклопентилфенил)уксусной кислоты (395с) (20 мг, 12% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,94 (т, J=8,1 Гц, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,75 (дд, J=5,4, 2,7 Гц, 2H), 1,69-1,49 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 456 (М+1), 454 (М-1).

Схема-396



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)уксусной кислоты (396е).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396а).

Соединение 396а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-бром-2-метоксифенил)ацетата (391а) (406 мг, 1,486 ммоль) в диоксане (8 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (340 мг, 1,634 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (104 мг, 0,149 ммоль) и раствор K_2CO_3 (616 мг, 4,46 ммоль) в воде (2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 40%) этил 2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396а) (250 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,21-7,04 (м, 3H), 4,06 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 275 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-гидрокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396б).

Соединение 396б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257, из этил 2-(2-метокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396а) (243 мг, 0,886 ммоль) в дихлорметане (10 мл), используя трибромид бора (1,772 мл, 1,772 ммоль, 1 М раствор в DCM). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-гидрокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396б) (81 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 2H), 4,05 (к, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,17 (т, $J=7,1$, 0,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 261 (M+1), (ЭСИ-): 259 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396с).

Соединение 396с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (121 мг, 0,342 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (163 мг, 0,622 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетат (396б) (81 мг, 0,311 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 229 мг, 0,622 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396с) (138 мг) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+) 596 (M+1).

Стадия-4. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396д).

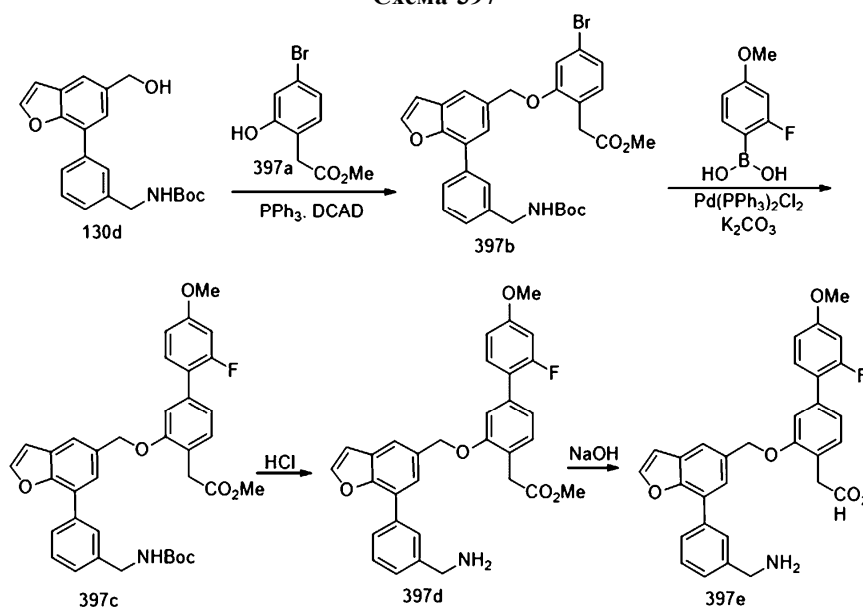
Соединение 396д получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396с) (138 мг, из предыдущей стадии-3) в MeOH (4 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,778 мл, 3,11 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396д); МС (ЭСИ+): 482 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)уксусной кислоты (396е).

Соединение 396е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)ацетата (396д) (из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (25 мг, 0,622 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)уксусной кислоты (396е) (80 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44-8,22 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,15 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,57 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 468 (M+1), 466 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₅N₃O₄·1,5HCl·3H₂O: C, 58,36; H, 5,68; Cl, 9,23; N, 7,29; наблюдаемое: C, 58,20; H, 5,48; Cl, 9,32; N, 7,26.

Схема-397



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (397е).

Стадия-1. Получение метил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (397b).

Соединение 397b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (0,920 г, 2,60 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (1,241 г, 4,73 ммоль), метил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (397a) (0,58 г, 2,367 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,738 г, 4,73 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 20%) метил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (397b) (1,08 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 3H), 7,58-7,43 (м, 3H), 7,35 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 1,39 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 602/604 (M+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397с).

Соединение 397с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (397b) (200 мг, 0,345 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (2-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (59 мг, 0,345 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (24 мг, 0,034 ммоль) и раствор K₂CO₃ (143 мг, 1,034 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 20%) метил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397с) (120 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 648 (M+Na).

Стадия-3. Получение метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397d).

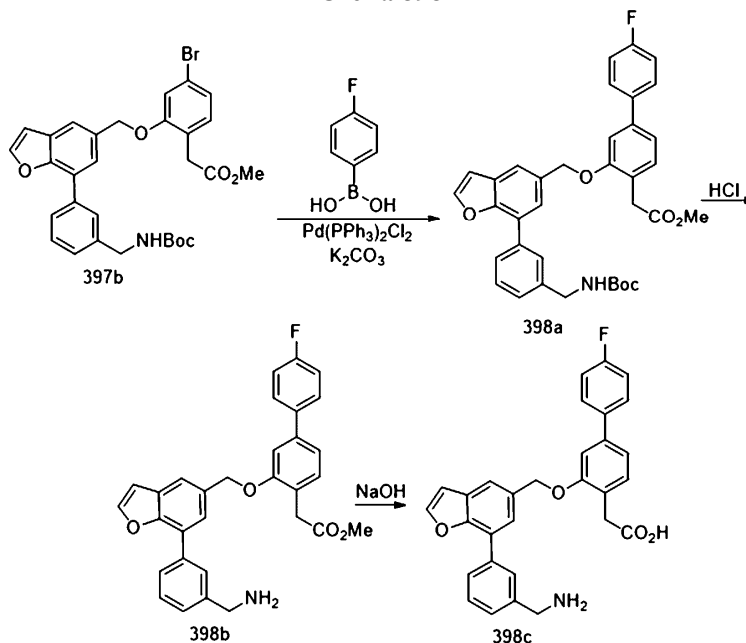
Соединение 397d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(3-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397c) (120 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,861 мл, 3,45 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397d); МС (ЭСИ+): 526 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (397e).

Соединение 397e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (397d) (из предыдущей стадии-3) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (41 мг, 1,034 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-2'-фтор-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (397e) (76 мг, 43% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,3, 8,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,93 (дд, J=12,9, 2,5 Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 512 (M+1), 511 (M-1); расчет анализа для C₃₁H₂₆FNO₅·HCl·1,25H₂O: C, 65,26; H, 5,21; Cl, 6,21; N, 2,46; наблюдаемое: C, 65,26; H, 5,03; Cl, 6,19; N, 2,62.

Схема-398



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (398c).

Стадия-1. Получение метил 2-(3-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398a).

Соединение 398a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (397b) (193 мг, 0,332 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 4-фторфенилбороновую кислоту (56 мг, 0,399 ммоль; CAS № 1765-93-1), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (23 мг, 0,033 ммоль) и раствор K₂CO₃ (138 мг, 0,997 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали этилацетатом в гексане от 0% до 20%) метил 2-(3-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398a) (140 мг) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 618 (M+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398b).

Соединение 398b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(3-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398a) (140 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (4 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,831 мл, 3,32 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению

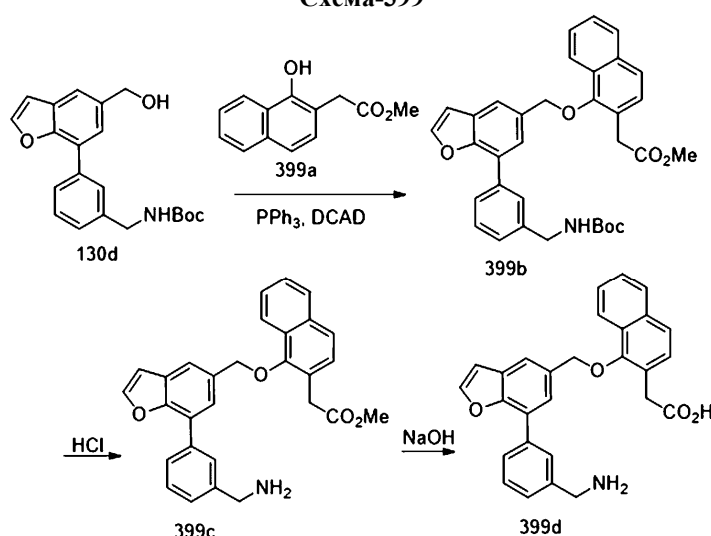
после обработки метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398b); МС (ЭСИ+): 496 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (398с).

Соединение 398с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетата (398b) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (40 мг, 0,997 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)уксусной кислоты (398с) (41 мг, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,19 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,63 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ -115,49; МС (ЭСИ+): 482 (M+1), 480 (M-1); расчет анализа для C₃₀H₂₄FNO₄·HCl·H₂O: C, 67,23; H, 5,08; Cl, 6,61; N, 2,61; наблюдаемое: C, 66,94; H, 4,91; Cl, 7,09; N, 2,69.

Схема-399



Получение 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (399d).

Стадия-1. Получение метил 2-(1-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399b).

Соединение 399b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (426 мг, 1,206 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (431 мг, 1,644 ммоль) метил 2-(1-(гидрокси-нафталин-2-ил)ацетат (399a) (237 мг, 1,096 ммоль; CAS № 888739-82-0) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 604 мг, 1,644 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 20%) метил 2-(1-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399b) (75 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 574 (M+Na).

Стадия-2. Получение метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399с).

Соединение 399с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(1-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399b) (75 мг, из предыдущей стадии-1) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 1,096 мл, 4,38 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399с); МС (ЭСИ+): 452 (M+1).

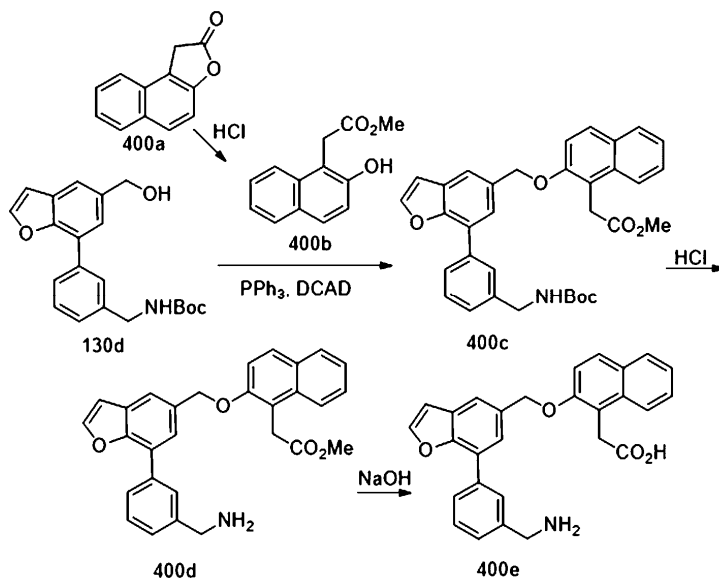
Стадия-3. Получение 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (399d).

Соединение 399d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (399с) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (132 мг, 3,29 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на

колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (399d) (18 мг, 4% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19-8,07 (м, 2H), 8,05-8,00 (м, 1H), 8,00-7,87 (м, 3H), 7,79-7,67 (м, 2H), 7,67-7,51 (м, 4H), 7,47 (д, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,84 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 438 (M+1), 436 (M-1).

Схема-400



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)уксусной кислоты (400e).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-гидроксинафталин-1-ил)ацетата (400b).

Соединение 400b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из нафто[2,1-b]фуран-2(1H)-она (400a) (170 мг, 0,923 ммоль; CAS № 4352-63-0) в MeOH (10 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 2,307 мл, 9,23 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-гидроксинафталин-1-ил)ацетата (400b) (200 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,82 (с, 1H), 7,78 (тд, J=7,2, 6,6, 1,2 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (ддд, J=8,4, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J=8,0, 6,8, 1,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,59 (с, 3H).

Стадия-2. Получение метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400c).

Соединение 400c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (345 мг, 0,977 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (349 мг, 1,332 ммоль) метил 2-(2-гидроксинафталин-1-ил)ацетат (400b) (192 мг, 0,888 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 489 мг, 1,332 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 20%) метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400c) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 574 (M+Na).

Стадия-3. Получение метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400d).

Соединение 400d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400c) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 1,110 мл, 4,44 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400d); МС (ЭСИ+) 452 (M+1).

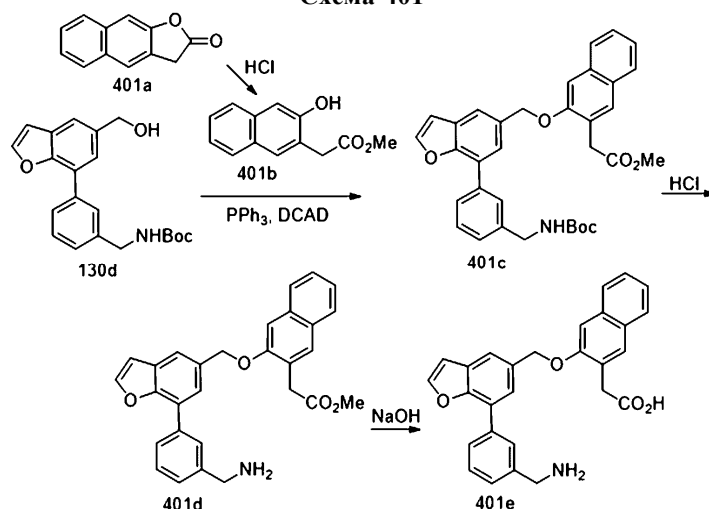
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)уксусной кислоты (400e).

Соединение 400e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)ацетата (400d) (из предыдущей стадии-3) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (107 мг, 2,66 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-1-ил)уксусной кислоты (400e) (53 мг, 14% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97-7,84 (м, 4H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,46 (м, 4H), 7,37 (ддд, J=8,0, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,08 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 438 (M+1), 436 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₃NO₄·HCl·1,25H₂O: C, 67,74; H, 5,38; Cl, 7,14; N, 2,82; наблюдаемое: C, 67,54; H, 5,31; Cl, 7,20; N, 2,93.

Схема-401



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (401e).

Стадия-1. Получение метил 2-(3-гидроксинафталин-2-ил)ацетата (401b).

Соединение 401b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из нафто[2,3-б]фуран-2(3H)-она (401a) (100 мг, 0,543 ммоль; CAS № 4420-43-3) в MeOH (10 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 1,357 мл, 5,43 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(3-гидроксинафталин-2-ил)ацетата (401b) (114 мг, 97% выход) в виде пурпурного твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 7,76-7,61 (м, 3H), 7,36 (ддд, J=8,1, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J=8,1, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

Стадия-2. Получение метил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401c).

Соединение 401c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (130d) (205 мг, 0,580 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (207 мг, 0,791 ммоль), метил 2-(3-гидроксинафталин-2-ил)ацетат (401b) (114 мг, 0,527 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 290 мг, 0,791 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 20%) метил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401c) (108 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 574 (M+Na).

Стадия-3. Получение метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401d).

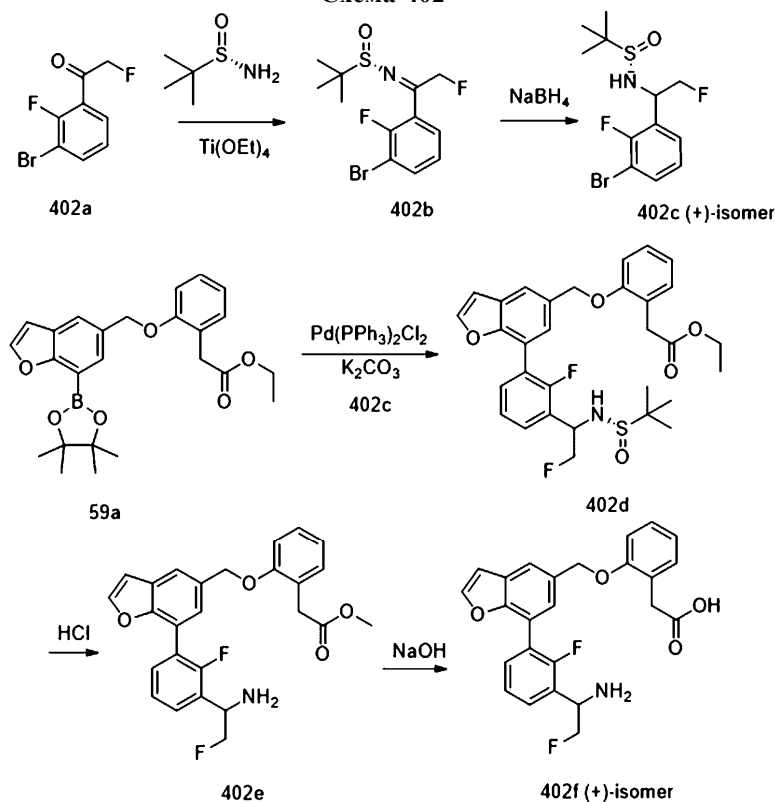
Соединение 401d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(3-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401c) (108 мг, из предыдущей стадии-2) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,659 мл, 2,64 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401d); МС (ЭСИ+) 452 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (401e).

Соединение 401e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)ацетата (401d) (из предыдущей стадии-3) в MeOH (3 мл), используя раствор гидроксида натрия (63 мг, 1,582 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 60%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (401e) (49 мг, 21% выход), соль HCl, в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,35 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,77 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 438 (M+1), 436 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₃NO₄·HCl·1,5H₂O: С, 67,13; Н, 5,43; Cl, 7,08; N, 2,80; наблюдаемое: С, 67,24; Н, 5,24; Cl, 7,18; N, 2,90.

Схема-402



Получение

(+)-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (402f).

Стадия-1. Получение (S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (402b).

Соединение 402b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из 1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтанона (402a) (250 мг, 1,064 ммоль; CAS № 1646556-83-3; получено в соответствии со способом, описанным Belanger, David B. et al.; в международ. заявке на патент, 2015009977, 22 января 2015 г.) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (258 мг, 2,127 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), используя тетраэтоксититан (728 мг, 3,19 ммоль) при нагревании при 65°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0 до 10%) (S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (402b) (80 мг) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 360/362 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (402c).

Соединение 402c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258, из (S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (402b) (80 мг, из предыдущей стадии-1) в тетрагидрофуране (5 мл), используя борогидрид натрия (80 мг, 2,127 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах 0 до 40%) (+)-S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (402c) (53 мг, 15% выход) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (дтд, J=8,2, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (дтд, J=15,9, 7,2, 6,5, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (тт, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=58,3, 8,1 Гц, 1H), 4,94-4,77 (м, 1H), 4,77-4,41 (м, 2H), 1,10 (д, J=5,4 Гц, 9H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,79, -218,57; МС (ЭСИ+) 340/342 (M+1); оптическое вращение [α]_D²⁰ = +24 (с=0,025, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамида)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402d).

Соединение 402d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамида)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (75 мг, 0,171 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-S)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-

метилпропан-2-сульфинамид (402с) (53 мг, 0,156 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 мг, 0,016 ммоль) и раствор K₂CO₃ (65 мг, 0,467 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402d) (53 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 570 (M+1).

Стадия-4. Получение метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402е).

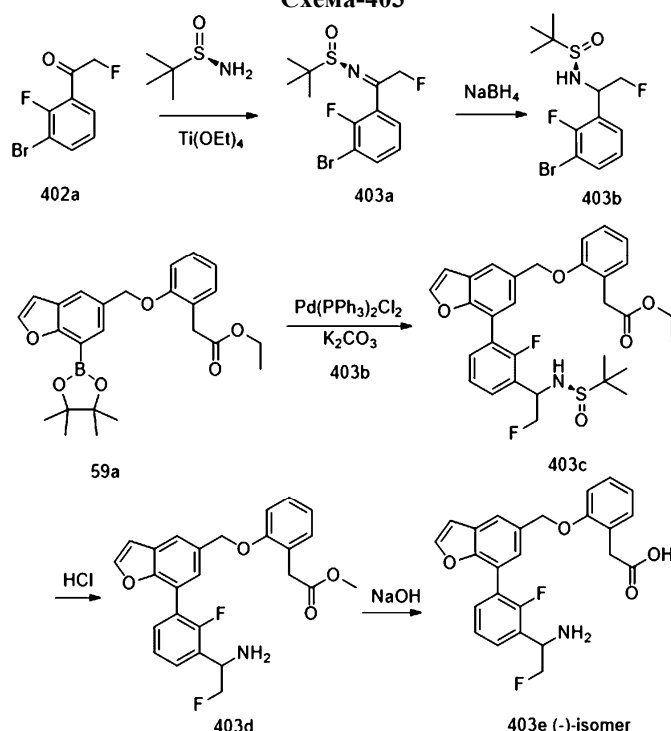
Соединение 402е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402d) (53 мг, из предыдущей стадии-3) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,389 мл, 1,558 ммоль) при нагревании при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402е); МС (ЭСИ+) 452 (M+1).

Стадия-5. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (402f).

Соединение 402f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (402е) (из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя раствор NaOH (18,69 мг, 0,467 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (402f) (31 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,07-4,89 (м, 2H), 4,83-4,74 (м, 1H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 438 (M+1), 436 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₁F₂NO₄·1,15HCl·2H₂O: С, 58,26; Н, 5,11; Cl, 7,91; N, 2,72; наблюдаемое: С, 58,52; Н, 4,85; Cl, 7,76; N, 2,73; оптическое вращение [α]_D = +3,02 (с=0,265, MeOH).

Схема-403



Получение (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (403е).

Стадия-1. Получение (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (403а).

Соединение 403а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из 1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтанона (402а) (729 мг, 3,10 ммоль; CAS № 1646556-83-3; получено в соответствии со способом, описанным Belanger, David B. et al.; в международ. заявке на патент, 2015009977, 22 января 2015 г.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (752 мг, 6,20 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), используя тетраэтоксититан (2123 мг, 9,31 ммоль) при нагревании при 65°C в течение 16 ч. Это приводит

ло к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах от 0 до 10%) (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (403a) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 360/362 (M+Na).

Стадия-2. Получение (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (403b).

Соединение 403b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258, из (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (403a) (из предыдущей стадии-1) в тетрагидрофуране (15 мл), используя борогидрид натрия (235 мг, 6,20 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах 0 до 40%) (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (403b) (202 мг, 19% выход) в виде оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (дтд, J=8,1, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 7,57 (дддд, J=15,8, 8,3, 6,6, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (тдд, J=7,8, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=58,4, 8,0 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=14,7, 6,6 Гц, 1H), 4,77-4,40 (м, 2H), 1,10 (дд, J=5,5, 0,7 Гц, 9H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,78, -218,58; МС (ЭСИ+): 340/342 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403c).

Соединение 403c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (59a) (130 мг, 0,297 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (R)-N-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (403b) (92 мг, 0,270 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19 мг, 0,027 ммоль) и раствор K₂CO₃ (112 мг, 0,811 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-20% EtOAc в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403c) (103 мг) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 592 (M+Na).

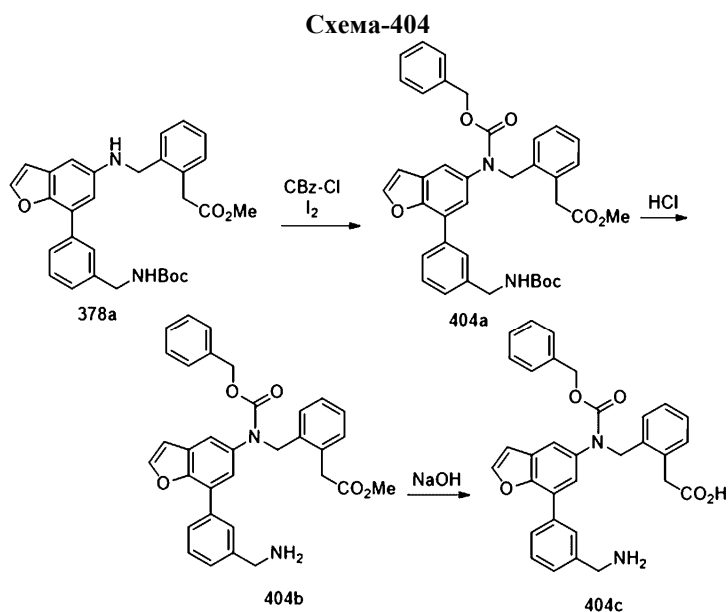
Стадия-4. Получение метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403d).

Соединение 403d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из этил 2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403c) (103 мг, из предыдущей стадии-3) в MeOH (5 мл), используя HCl (4 M в 1,4-диоксане, 0,676 мл, 2,70 ммоль) при нагревании при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403d); МС (ЭСИ+) 452 (M+1).

Стадия-5. Получение (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (403e).

Соединение 403e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (403d) (из предыдущей стадии-4) в MeOH (3 мл), используя раствор NaOH (32 мг, 0,811 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (-)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (403e) (73 мг, 62% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (дтд, J=12,4, 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,09-4,87 (м, 2H), 4,86-4,71 (м, 1H), 3,58 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,21, -223,44; МС (ЭСИ+): 438 (M+1), (ЭСИ-): 436 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₁F₂NO₄·HCl·1,75H₂O: C, 59,41; H, 5,09; Cl, 7,01; N, 2,77; наблюдаемое: C, 59,46; H, 4,93; Cl, 7,12; N, 2,76; оптическое вращение [α]_D = -1,724 (c=0,58, MeOH).



Получение 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)-фенил)уксусной кислоты (404с).

Стадия-1. Получение метил 2-(2-(((бензилокси)карбонил)(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (404а).

К раствору метил 2-(2-(((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (378а) (320 мг, 0,64 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 30% CBz-Cl в PhMe (0,757 мл, 1,279 ммоль) и иод (3,24 мг, 0,013 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 мл), H_2O (25 мл), соевым раствором (25 мл) сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 2-(2-(((бензилокси)карбонил)(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (404а) (175 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия-2. Получение метил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)фенил)ацетата (404б).

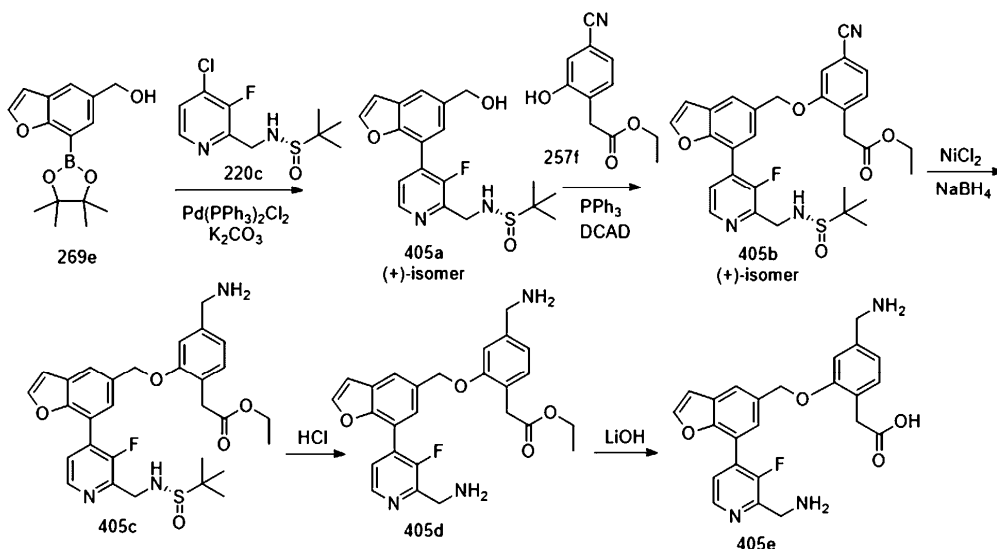
Соединение 404б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из метил 2-(2-(((бензилокси)карбонил)(7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)амино)метил)фенил)ацетата (404а) (175 мг, из предыдущей стадии-1) в метаноле (5 мл), используя HCl (4 М в диоксане; 0,160 мл, 0,639 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки метил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)фенил)ацетата (404б).

Стадия-3. Получение 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (404с).

Соединение 404с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из метил 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)фенил)ацетата (404б) (из предыдущей стадии-2) в MeOH (3 мл), воде (1 мл), используя NaOH (26 мг, 0,639 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, 0-60% MeCN в H_2O с 0,1% HCl) 2-(2-(((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)((бензилокси)карбонил)амино)метил)фенил)уксусной кислоты (404с) (85 мг, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94 (дт, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,61 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (дт, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,19 (дд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,63 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 521 (M+1), 519 (M-1).

Схема-405



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (405e).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (405a).

Соединение 405a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269e) (2,5 г, 9,12 ммоль) в диксане (50 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (2,90 г, 10,94 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,960 г, 1,368 ммоль) и раствор K₂CO₃ (3,78 г, 27,4 ммоль) в воде (6 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 11,5 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах (от 1:0 до 1:2)] (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (405a) (1,51 г, 44%) в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (дд, J=4,9, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,85 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,40 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 2H), 1,11 (с, 9H); оптическое вращение [α]_D = +35,56 (с=0,315, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-циано-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405b).

Соединение 405b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (405a) (440 мг, 1,170 ммоль) в DCM (12 мл), используя трифенилфосфин (460 мг, 1,754 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксибензил)ацетат (257f) (240 мг, 1,170 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 644 мг, 1,754 ммоль) в DCM (12 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах (от 1:0 до 1:1)] (+)-(S)-этил 2-(4-циано-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405b) (594 мг, 90%) в виде желтой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,9, 2,0 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 564,20 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +25,12 (с=0,43, MeOH).

Стадия-3. Получение (S)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405c).

Соединение 405c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из (+)-(S)-этил 2-(4-циано-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405b) (500 мг, 0,887 ммоль) в метаноле (25 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (52,7 мг, 0,222 ммоль) и борогидрид натрия (201 мг, 5,32 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,192 мл, 1,774 ммоль). Это приводило к получению после обработки очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/DMA80 (от 1:0 до 0:1)] (S)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405c) (124 мг, 25%). МС (ЭСИ+): 568,20 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405d).

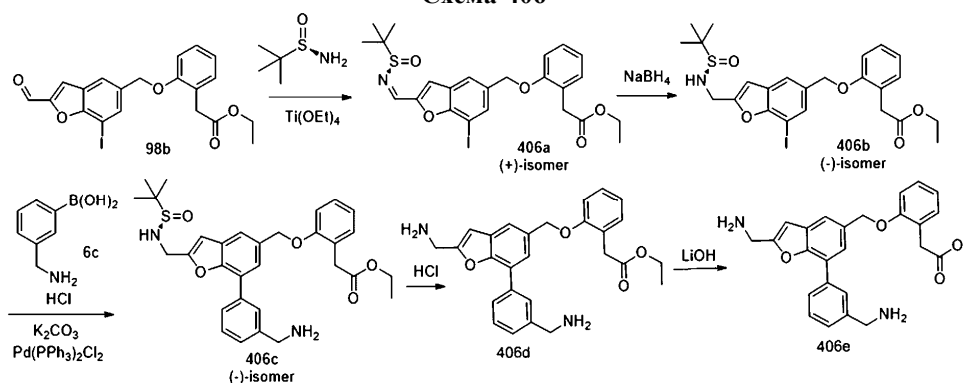
К раствору (s)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405c) (120 мг, 0,211 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,211 мл, 0,634 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405d), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-5. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (405e).

Соединение 405e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405d) (0,211 ммоль, из предыдущей стадии-4) в MeOH (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (72,3 мг, 1,688 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали (от 1:0 до 0:1) MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (405e) (59 мг, 16% за 3 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67-8,54 (м, 4H), 8,47 (с, 3H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,45-4,30 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,59 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,35; МС (ЭСИ+): 436,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 434,10 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₂FN₃O₄·3,0HCl·2,75H₂O: C, 48,50; H, 5,17; N, 7,07; обнаруж.: C, 48,71; H, 5,55; N, 6,53.

Схема-406



Получение 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (406e).

Стадия-1. Получение (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406a).

Соединение 406a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из этил 2-(2-((2-формил-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (98b) (1,2 г, 2,58 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,394 г, 3,23 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), используя тетраэтоксититан (1,084 мл, 5,17 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 14 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах (от 1:0 до 2:1)] (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406a) (965 мг, 66%) в виде желтой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,07 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,15-3,94 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,21 (с, 9H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); оптическое вращение [α]_D = +61,76 (с=0,34, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-(R)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406b).

Соединение 406b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258, из (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406a) (0,92 г, 1,621 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), используя борогидрид натрия (0,125 г, 3,24 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] (-)-(R)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406b) (722 мг, 78%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 2H), 5,99 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,48-4,23 (м, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц,

2H), 3,61 (с, 2H), 1,15 (с, 9H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 570,00 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -10,34$ (с=0,29, MeOH).

Стадия-3. Получение (-)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406с).

Соединение 406с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (-)-(R)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406b) (500 мг, 0,878 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (247 мг, 1,317 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (123 мг, 0,176 ммоль) и раствор K₂CO₃ (364 мг, 2,63 ммоль) в воде (1,8 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 4:1)] (-)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406с) (340 мг, 71%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,97 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,6 Гц, 3H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,15 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 549,20 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -21,33$ (с=0,15, MeOH).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406d).

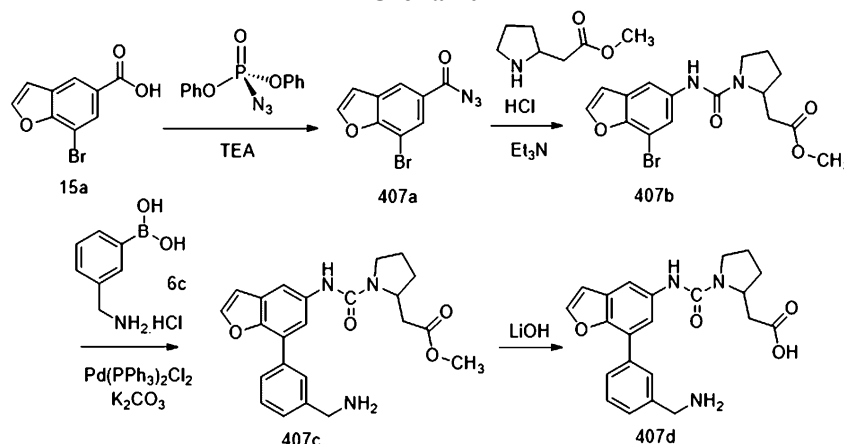
Соединение 406d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (-)-(R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406с) (310 мг, 0,565 ммоль) в THF (5 мл), используя 3N водн. HCl (0,565 мл, 1,695 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406d), который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-5. Получение 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (406е).

Соединение 406е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406d) (0,565 ммоль, из предыдущей стадии-4) в MeOH/THF (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (194 мг, 4,52 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 15 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, 100 г, элюировали MeCN в H₂O с 0,1% HCl (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((2-(аминометил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (406е) (115 мг, 81%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 6H), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 417,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 415,20 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₄N₂O₄·1,95HCl·1,5H₂O: C, 58,35; H, 5,67; Cl, 13,43; N, 5,44; наблюдаемое: C, 58,27; H, 5,37; N, 5,33; Cl, 13,13.

Схема-407



Получение 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (407d).

Стадия-1. Получение 7-бромбензофуран-5-карбонил азида (407a)

Дифенилфосфорилазид (0,461 мл, 2,074 ммоль) добавляли к суспензии 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (15a) (500 мг, 2,074 ммоль), TEA (0,289 мл, 2,074 ммоль) в THF (40 мл), перемешивали

вали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с образованием 7-бромбензофуран-5-карбонилазида (407а), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-2. Получение метил 2-(1-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407b)

Суспензию 7-бромбензофуран-5-карбонилазида (407а) (2,074 ммоль, из предыдущей стадии-1) в толуоле (60 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (0,442 мл, 3,17 ммоль), гидрохлорид метил 2-(пирролидин-2-ил)ацетата (120 мг, 0,635 ммоль; CAS № 1263378-78-4) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (120 мл), промывали водой (75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] с получением метил 2-(1-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407b) (241 мг, 30% выход за 2-стадии) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=2,0, 0,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,53-3,25 (м, 2H), 2,79 (дд, J=15,3, 4,0 Гц, 1H), 2,39 (дд, J=15,3, 9,5 Гц, 1H), 2,13-1,57 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 381,00 и 382,00 (M+1).

Стадия-3. Получение метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407с).

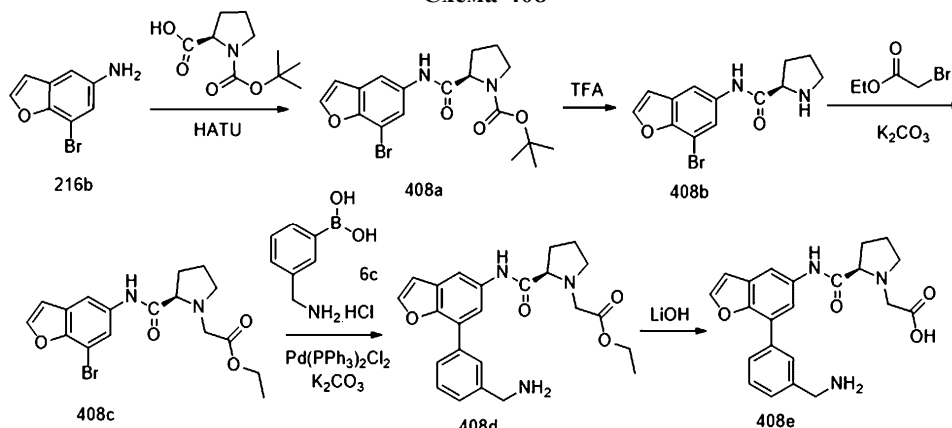
Соединение 407с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из метил 2-(1-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407b) (235 мг, 0,616 ммоль) в диоксане (12 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (173 мг, 0,925 ммоль), раствор K₂CO₃ (256 мг, 1,849 ммоль) в воде (1,2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (87 мг, 0,123 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 4:1)] метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407с) (66 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 408,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (407d).

Соединение 407d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)ацетата (407с) (63 мг, 0,155 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (40 мг, 0,928 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, 100 г, элюировали MeCN в H₂O с 0,1% HCl (от 1:0 до 0:1)] 2-(1-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (407d) (10 мг, 16%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,84 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,79 (дд, J=15,7, 3,6 Гц, 1H), 2,29 (дд, J=15,6, 9,8 Гц, 1H), 2,10-1,65 (м, 4H); МС (ЭСИ+): 394,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 392,15 (M-1).

Схема-408



Получение (R)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (408е).

Стадия-1. Получение ((R)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (408а).

Соединение 408а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 7-бромбензофуран-5-амин гидрохлорид (216b) (240 мг, 0,966 ммоль) в DMF (12 мл), используя (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (260 мг, 1,207 ммоль), DIPEA (0,673 мл, 3,86 ммоль) и NATU (551 мг, 1,449 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетата (от 1:0 до 2:1)] ((R)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (408а) (342 мг, 87%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 4,31-4,12 (м, 1H), 3,50-3,27 (м, 2H), 2,29-2,06 (м, 1H), 1,95-1,72 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (с, 6H); МС (ЭСИ-): 406,90 (M-1).

Стадия-2. Получение (R)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (408b).

Соединение 408b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из ((R)-трет-бутил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (408а) (330 мг, 0,806 ммоль), используя TFA (0,621 мл, 8,06 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки (R)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (408b), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-3. Получение (R)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408с).

Соединение 408с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-382 (R)-N-(7-бромбензофуран-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид (408b) (249 мг, 0,806 ммоль), этил 2-бромацетата (0,134 мл, 1,209 ммоль), K₂CO₃ (557 мг, 4,03 ммоль) в DMF (8 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетата (от 1:0 до 2:1)] (R)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408с) (234 мг, 74% за две стадии) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72-3,44 (м, 3H), 3,24-3,09 (м, 1H), 2,78-2,59 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 1H), 1,96-1,67 (м, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 395,00 (M+1).

Стадия-4. Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408d).

Соединение 408d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (R)-этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408с) (220 мг, 0,557 ммоль) в диоксане (10 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (156 мг, 0,835 ммоль), K₂CO₃ (231 мг, 1,670 ммоль) в воде (1 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (78 мг, 0,111 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 9:1)] (R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408d) (97 мг, 41%) в виде бесцветной смолы;

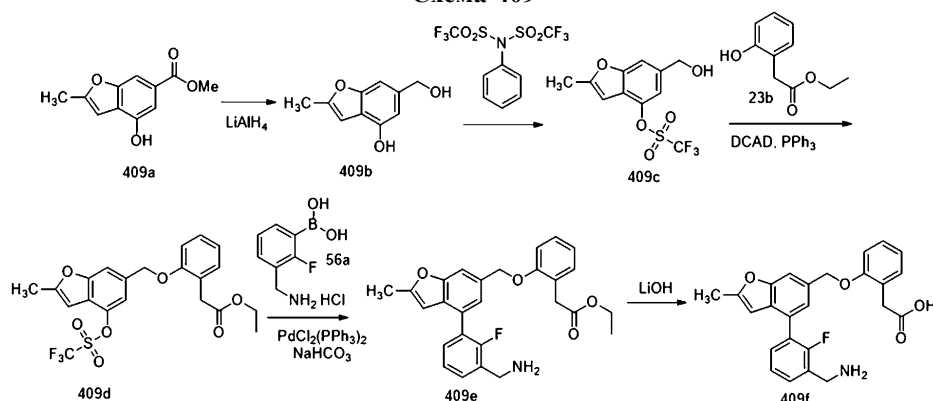
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,74-3,44 (м, 3H), 3,26-3,13 (м, 1H), 2,79-2,62 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 1,98-1,64 (м, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 422,100 (M+1).

Стадия-5. Получение (R)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (408е).

Соединение 408е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)ацетата (408d) (90 мг, 0,214 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (54,9 мг, 1,281 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали (от 1:0 до 0:1) ACN в воде (с 0,1% HCl)] (R)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)уксусной кислоты (408е) (14 мг, 17%), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,51 (с, 3H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,76 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,43-4,02 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 2H), 1,96 (с, 1H); МС (ЭСИ+): 394,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 392,10 (M-1).

Схема-409



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (409f).

Стадия-1. Получение 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ола (409b).

Соединение 409b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-115 из метил 4-гидрокси-2-метилбензофуран-6-карбоксилата (409a) (2,4 г, 11,64 ммоль; CAS № 314725-17-2) в THF (40 мл), используя литийалюминийгидрид (0,663 г, 17,46 ммоль) и перемешивание при КТ в течение 21 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетата (от 1:0 до 1:1)] 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ол (409b) (1,40 г, 68%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,66 (с, 1H), 6,87-6,84 (м, 1H), 6,55-6,52 (м, 1H), 6,51-6,49 (м, 1H), 5,12 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,38 (д, J=1,2 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 201,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ил трифторметансульфоната (409с).

Соединение 409с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-115 из 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ола (409b) (1,37 г, 7,69 ммоль) в DMF (25 мл), используя 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (2,80 г, 7,69 ммоль), триэтиламин (2,143 мл, 15,38 ммоль) и перемешивание при КТ в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетата (от 1:0 до 4:1)] 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ил трифторметансульфоната (409с) (1,747 г, 73%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62-7,56 (м, 1H), 7,28 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,66 (т, J=1,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,48 (д, J=1,2 Гц, 3H); МС (ЭСИ-): 309,80 (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409d).

Соединение 409d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из 6-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-4-ил трифторметансульфоната (409с) (1,7 г, 5,48 ммоль) в DCM (40 мл), используя трифенилфосфин (2,156 г, 8,22 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,481 г, 8,22 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 3,02 г, 8,22 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 5:1)] этил 2-(2-((2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409d) (2,09 г, 81%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,50 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 473,00 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409е).

Соединение 409е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-((2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409d) (600 мг, 1,270 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновую кислоту гидрохлорид (56a) (391 мг, 1,905 ммоль), раствор бикарбоната натрия (320 мг, 3,81 ммоль) в воде (1,2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (267 мг, 0,381 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409е) (208 мг, 37%) в виде коричневой смолы;

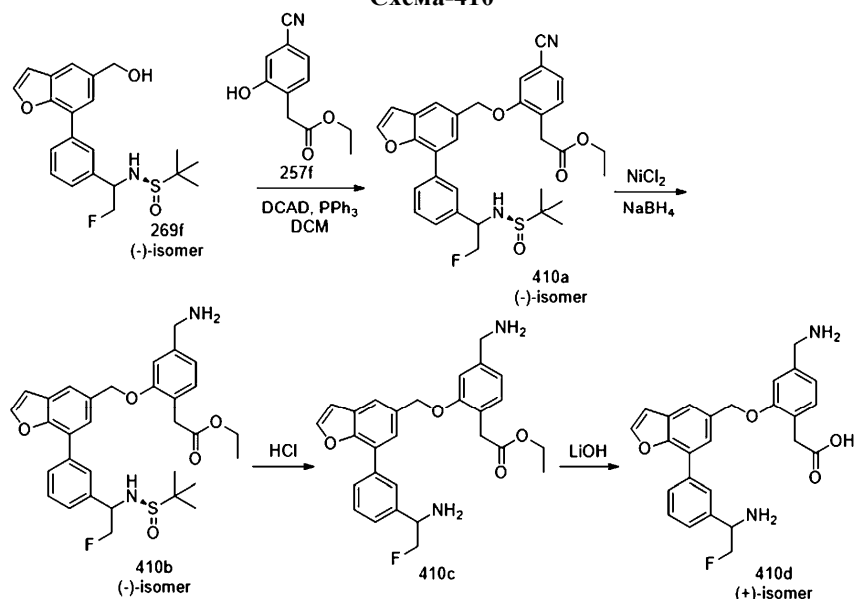
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63-7,50 (м, 2H), 7,37 (тд, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 4H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,44 (дт, J=2,3, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,45 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,92 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 448,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (409f).

Соединение 409f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409e) (180 мг, 0,402 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (101 мг, 2,413 ммоль) в воде (8 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (409f) (128 мг, 70%), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67-7,64 (м, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 6,58-6,54 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,46 (д, J=1,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,94; МС (ЭСИ+): 420,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 418,10 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₂FNO₄·1,0HCl: C, 65,86; H, 5,08; N, 3,07; Cl, 7,78; наблюдаемое: C, 65,42; H, 4,80; N, 3,15; Cl, 7,89.

Схема-410



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)уксусной кислоты (410d).

Стадия-1. Получение (-)-этил 2-(4-циано-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410a).

Соединение 410a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (-)-(R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиэтил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (269f) (547 мг, 1,403 ммоль) в DCM (12 мл), используя трифенилфосфин (460 мг, 1,754 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (257f) (240 мг, 1,170 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 644 мг, 1,754 ммоль) в DCM (12 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах (от 1:0 до 1:1)] (-)-этил 2-(4-циано-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410a) (661 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 577,20 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -3,12$ (с=0,685, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410b).

Соединение 410b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из (-)-этил 2-(4-циано-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410a) (420 мг, 0,728 ммоль) в метаноле (22 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (43 мг, 0,182 ммоль) и борогидрид натрия (165 мг, 4,37 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,157 мл, 1,457 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанолом (от 1:0 до 6:1)] (-)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410b) (128 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 581,30 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = -2,20$ (с=0,27, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)ацетата (410с).

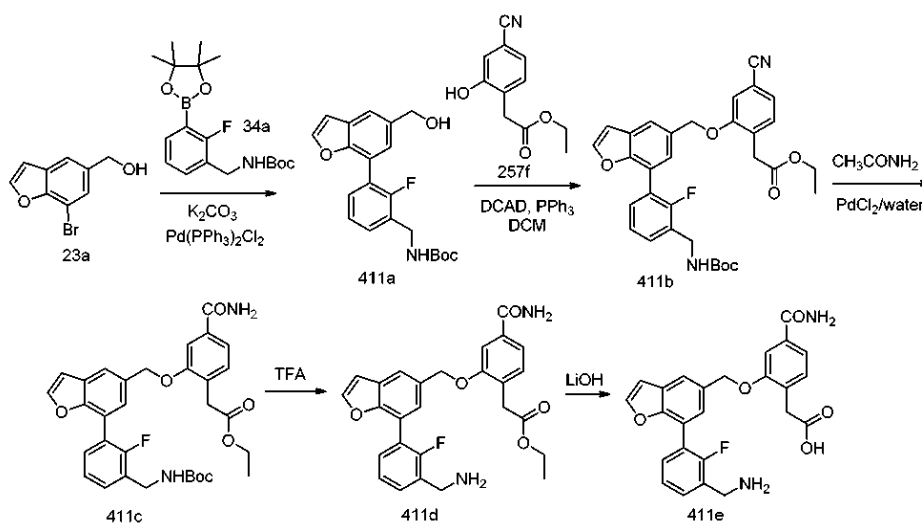
Соединение 410с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-405, из (-)-этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410b) (120 мг, 0,207 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), используя 3N водн. HCl (0,207 мл, 0,620 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)ацетата (410с), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 477,10 (M+1).

Стадия-4. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)уксусной кислоты (410d).

Соединение 410d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)ацетата (410с) (0,099 г, 0,207 ммоль) в MeOH (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,071 г, 1,656 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали (от 1:0 до 0:1) MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(аминометил)фенил)уксусной кислоты (410d) (43 мг, 13% за 4 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 9,01 (с, 3H), 8,46 (с, 3H), 8,13-8,10 (м, 2H), 8,04-7,90 (м, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,98-4,72 (м, 3H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,72; МС (ЭСИ+): 449,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 447,10 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅FN₂O₄·1,85HCl·3H₂O: С, 54,79; Н, 5,81; N, 4,91; Cl, 11,51; наблюдаемое: С, 54,41; Н, 5,64; N, 4,71; Cl, 11,15; оптическое вращение [α]_D = +20,69 (с=0,145, MeOH).

Схема-411



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (411e).

Стадия-1. Получение трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбата (411a).

Соединение 411a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (4,1 г, 18,06 ммоль) в диоксане (150 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбата (34a) (6,34 г, 18,06 ммоль), раствор карбонат калия (7,49 г, 54,2 ммоль) в воде (15 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,901 г, 2,71 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 35% этилацетата в гексанах) трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбата (411a) (3,14 г, 47% выход) в виде светло-коричневого смолистого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,52-7,24 (м, 4H), 7,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,28 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,68-4,58 (м, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -120,94.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (411b).

Соединение 411b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-

бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (411a) (434 мг, 1,170 ммоль) в DCM (12 мл), используя трифенилфосфин (460 мг, 1,754 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (257f) (240 мг, 1,170 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 644 мг, 1,754 ммоль) в DCM (12 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 30% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (411b) (527 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,54-7,29 (м, 7H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,79; МС (ЭСИ+): 581,20 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411c).

Соединение 411c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238 из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (411b) (200 мг, 0,358 ммоль) в THF (9 мл) и воде (0,8 мл), используя ацетамид (127 мг, 2,148 ммоль), палладия(II) хлорид (19 мг, 0,107 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанол в DCM от 0 до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411c) (130 мг, 63,0%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,55-7,26 (м, 8H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120,70; МС (ЭСИ+): 599,20 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411d).

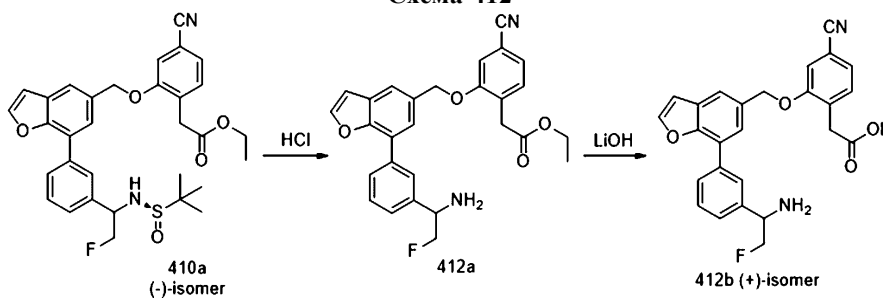
Соединение 411d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411c) (120 мг, 0,208 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,309 мл, 4,16 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411d), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 477,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (411e).

Соединение 411e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (411d) (0,208 ммоль, из предыдущей стадии-4) в THF/метаноле (5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,071 г, 1,664 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 15 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (411e) (56 мг, 60% за 2 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,30 (с, 1H), 8,48 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,47-7,35 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,63 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,26; МС (ЭСИ+): 449,10 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 57,64; H, 5,03; N, 5,38; Cl, 6,81; наблюдаемое: C, 57,38; H, 4,84; N, 5,31; Cl, 6,55.

Схема-412



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (412b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-

цианофенил)ацетата (412a).

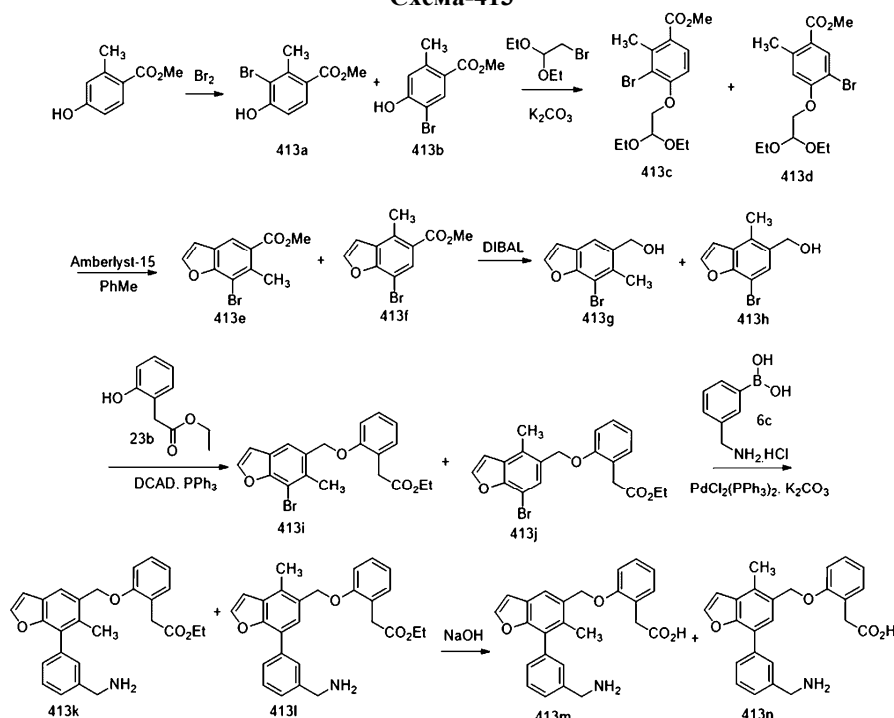
Соединение 412a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-405, из (-)-этил 2-(4-циано-2-((7-(3-(1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410a) (88 мг, 0,153 ммоль) в THF (4 мл), используя 3N водн. HCl (0,153 мл, 0,458 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (412a), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 473,20 (M+1).

Стадия-2. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (412b).

Соединение 412b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (412a) (0,153 ммоль; из предыдущей стадии-1) в MeOH / THF (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,052 г, 1,224 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (412b), соль HCl, (30 мг, 44% выход за 2 стадии) HCl в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,97 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,56 (м, 4H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,94-4,69 (м, 3H), 3,69 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,51; МС (ЭСИ+): 445,10 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₁FN₂O₄·HCl·1.75H₂O: C, 60,94; H, 5,02; N, 5,47; обнаруж.: C, 61,00; H, 4,96; N, 5,45; оптическое вращение [α]_D = +16,521 (с=0,115, MeOH).

Схема-413



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413m) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413n).

Стадия-1. Получение метил 3-бром-4-гидрокси-2-метилбензоата (413a) и метил 5-бром-4-гидрокси-2-метилбензоата (413b).

К раствору метил 4-гидрокси-2-метилбензоата (2,0 г, 12,04 ммоль; CAS № 57556-31-7) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли бром (2,116 г, 13,24 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям на протяжении 1 ч. Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, гасили льдом (30 г). Органический слой отделяли, промывали H₂O (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) с получением неразделяемой смеси 1:1 метил 5-бром-4-гидрокси-2-метилбензоата (413b) и метил 3-бром-4-гидрокси-2-метилбензоата (413a) (2,90 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 11,28-10,81 (м, 2H), 7,97 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,6, 1,0 Гц, 1H),

6,94-6,76 (м, 2H), 3,77 (дд, J=3,2, 1,0 Гц, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). LC-МС: t=2,38-2,41 мин; МС (ЭСИ-): 243/245.

Стадия-2. Получение метил 3-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоата (413с) и метил 5-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоата (413д).

Соединения 413с и 413д получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-382 из смеси, содержащей метил 3-бром-4-гидрокси-2-метилбензоат (413а) и метил 5-бром-4-гидрокси-2-метилбензоат (413б) (2,90 г, 11,83 ммоль; из описанной ранее стадии-1), бромацетальдегиддиэтилацетал (3,50 г, 17,75 ммоль), K₂CO₃ (3,27 г, 23,67 ммоль) в DMF (10 мл) при нагревании при 80°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 15%] в виде неразделимой смеси 1:1,2 метил 3-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоата (413с) и метил 5-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоата (413д) (3,08 г, 72,1% выход) в виде прозрачного бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, у чистого соединения 413д) δ 8,01 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,85 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,10 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,78-3,55 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,0 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 383/385.

Стадия-3. Получение метил 7-бром-6-метилбензофуран-5-карбоксилата (413е) и метил 7-бром-4-метилбензофуран-5-карбоксилата (413ф).

Соединения 413е и 413ф получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-390, из смеси, содержащей метил 3-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоат (413с) и метил 5-бром-4-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-метилбензоат (413д) (3,08 г, 8,53 ммоль; из описанной ранее стадии-2) в безводном PhMe (30 мл), используя Amberlyst 15 (0,869 г, 8,53 ммоль) при нагревании при 130°C в течение 16 ч с одновременным удалением воды, используя аппарат Дина-Старка. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 11%] неразделимой 1:1,8 смеси метил 7-бром-6-метилбензофуран-5-карбоксилата (413е) и метил 7-бром-4-метилбензофуран-5-карбоксилата (413ф) (0,59 г, 26% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆; смесь 1:1,8) δ 8,21 (д, J=2,1 Гц, 0,65H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 0,35H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 0,35H), 7,98 (с, 0,65H), 7,37 (дд, J=2,3, 1,2 Гц, 0,65H), 7,16 (дд, J=2,2, 1,3 Гц, 0,35H), 3,86 (с, 1,05H), 3,85 (з, 1,95H), 2,69 (с, 1,95H), 2,65 (с, 0,35H).

Стадия-4. Получение (7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метанола (413г) и (7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метанола (413х).

Соединения 413г и 413х получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из смеси, содержащей метил 7-бром-6-метилбензофуран-5-карбоксилат (413е) и метил 7-бром-4-метилбензофуран-5-карбоксилат (413ф) (0,47 г, 1,747 ммоль) в DCM (10 мл), используя 1 М DIBAL-H в DCM (4,02 мл, 4,02 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0-20% EtOAc в гексане) неразделимой 1:1,8 смеси (7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метанола (413г) и (7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метанола (413х) (0,38 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ у чистого соединения 413х) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,18 (дд, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413и) и этил 2-(2-((7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413ж).

Соединения 413и и 413ж получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из смеси, содержащей (7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метанол (413г) и (7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метанол (413х) (380 мг, 1,576 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (827 мг, 3,15 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23б) (369 мг, 2,049 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1158 мг, 3,15 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 15%) неразделимой 1:1,8 смеси этил 2-(2-((7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413и) и этил 2-(2-((7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413ж) (500 мг, 1,240 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла, которое отвердевало при отстаивании на воздухе;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆ у чистого соединения 413ж) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,29 (дд, J=8,8, 7,1 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,06 (дд, J=2,3, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,9, 6,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,03-0,99 (м, 3H). ЖХ-МС: t=2,97 мин; МС (ЭСИ+): 425/427 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413к) и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (413л).

Соединения 413к и 413л получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из смеси, содержащей этил 2-(2-((7-бром-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (413и) и этил 2-(2-((7-бром-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (413ж) (290 мг, 0,719 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (162 мг, 0,863 ммоль), K₂CO₃ (298

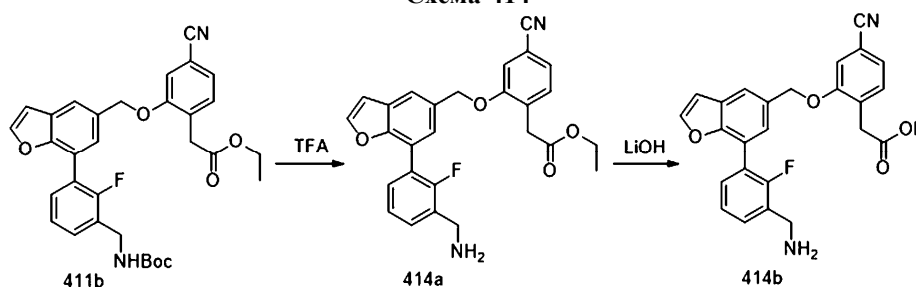
мг, 2,157 ммоль) в воде (1 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (51 мг, 0,072 ммоль) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-5% MeOH в DCM] неразделяемой смеси соединений 413k и 413l (272 мг) в виде белесовато-бесцветного масла (272 мг); МС (ЭСИ+): 430 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413m) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413n).

Соединения 413m и 413n получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-4, из смеси, содержащей этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (413k) и этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (413l) (272 мг, из предыдущей стадии-6) в MeOH (4 мл), используя NaOH (86 мг, 2,157 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413t) (12 мг, 0,030 ммоль, 4% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,41 (дт, J=6,9, 1,8 Гц, 1H), 7,31-7,14 (м, 3H), 6,97 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,24 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402 (M+1), (ЭСИ-): 400 (M-1) и 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (413n) (40 мг, 14% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,32-7,14 (м, 4H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,54 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 402 (M+1) (ЭСИ-): 400 (M-1).

Схема-414



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (414b).

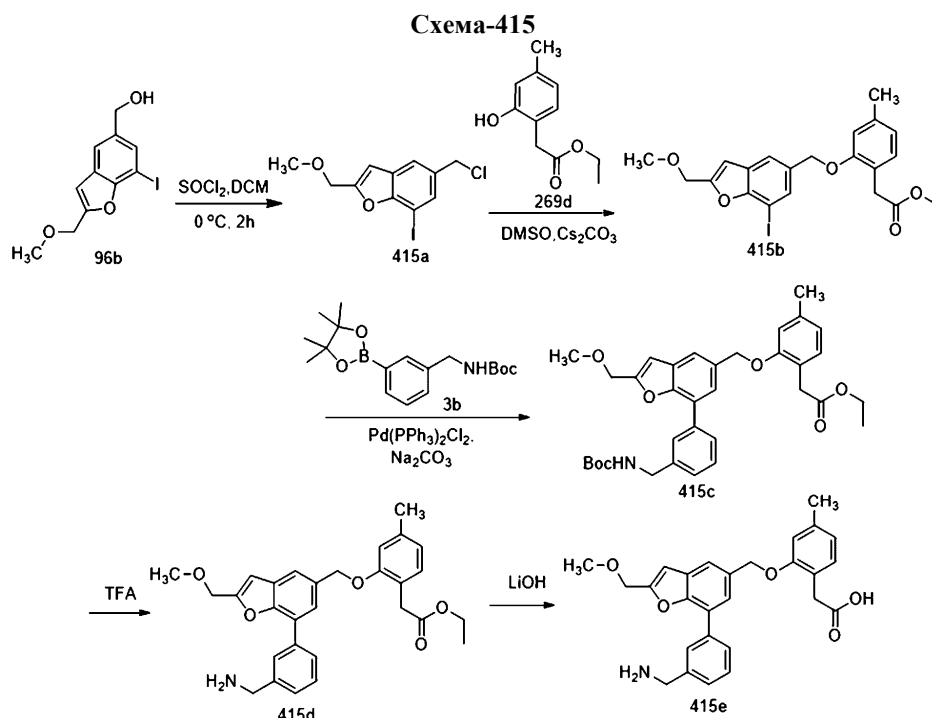
Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (414a).

Соединение 414a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (411b) (200 мг, 0,358 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,532 мл, 7,16 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (414a), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 459,15 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (414b).

Соединение 414b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (414a) (0,358 ммоль; из предыдущей стадии-1) в MeOH /THF (5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (123 мг, 2,86 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (414b) (74 мг, 48% выход) (74 мг, 48%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 3H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,63 (м, 2H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,49-7,31 (м, 4H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,46; МС (ЭСИ+): 446,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 431,10 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₁₉FN₂O₄·HCl·1,25H₂O: C, 61,35; H, 4,63; N, 5,72; наблюдаемое: C, 61,22; H, 4,47; N, 5,60.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (415e).

Стадия-1. Получение 5-(хлорметил)-7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран (415a).

Соединение 415a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-257, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (1,0 г, 3,14 ммоль) в DCM (10 мл), к которому добавляли при 0°C SOCl₂ (0,748 г, 6,28 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-2% EtOAc в н-гептане) 5-(хлорметил)-7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран (415a) (0,90 г, 85,71%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,34 (с, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415b).

Соединение 415b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257 из 5-(хлорметил)-7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран (415a) (0,5 г, 1,48 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (269d) (0,431 г, 2,22 ммоль), Cs₂CO₃ (0,482 г, 1,48 ммоль) в DMSO (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-3% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415b) (0,5 г, 68,49%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415c).

Соединение 415c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415b) (0,5 г, 1,01 ммоль) в ацетонитриле (12,5 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (0,505 г, 1,51 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,070 г, 0,10 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (0,32 г, 3,03 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-3% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415c) (0,30 г, 513%) в виде грязно-белого полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78-7,65 (м, 3H), 7,58-7,43 (м, 3H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,7 Гц, 2H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-

ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415d).

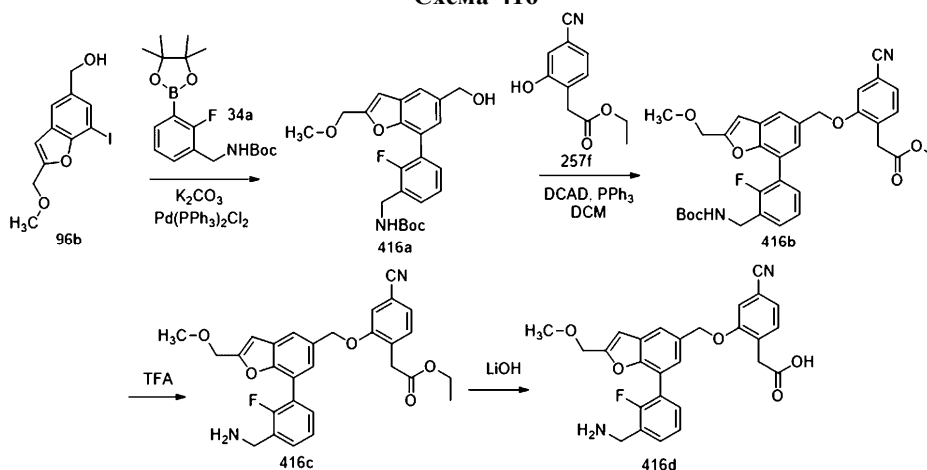
Соединение 415d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415с) (150 мг, 0,261 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,388 мл, 5,23 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415d), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 474,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (415е).

Соединение 415е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (415d) (0,262 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH /THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (90 мг, 2,095 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (415е) (33 мг, 28%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,45 (с, 3H), 7,96 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J=7,5, 1,5, 0,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 446,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 444,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 64,86; Н, 6,05; N, 2,80; обнаруж.: С, 64,48; Н, 5,85; N, 2,82.

Схема-416



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (416d).

Стадия-1. Получение трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (416а).

Соединение 416а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (4,0 г, 12,57 ммоль) в диоксане (75 мл), используя трет-бутил 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (34а) (4,42 г, 12,57 ммоль), раствор карбонат калия (5,21 г, 37,7 ммоль) в воде (9 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,324 г, 1,886 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 50% этилацетата в гексанах) трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (416а) (3,54 г, 68% выход) в виде светло-коричневого смолистого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,23 (м, 5H), 6,96 (с, 1H), 5,27 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,16.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416b).

Соединение 416b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (416а) (875 мг, 2,105 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (690 мг, 2,63 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (257f) (360 мг, 1,754 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 966 мг, 2,63 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработ-

ки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 30% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416b) (1,41 г) в виде грязно-белого воскоподобного твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,52-7,29 (м, 6H), 7,01 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,26 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,88 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416с).

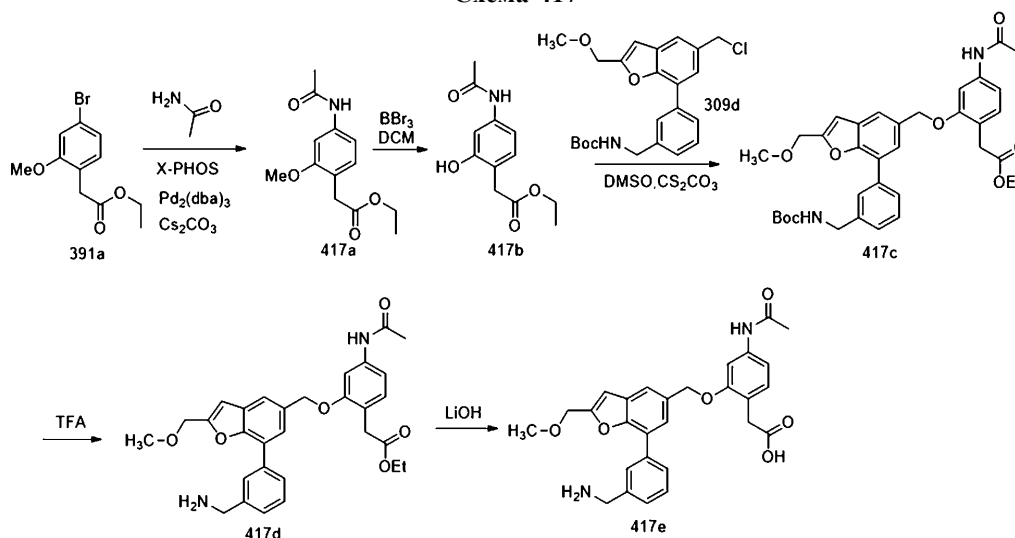
Соединение 416с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416b) (230 мг, 0,382 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,567 мл, 7,63 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416с), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 503,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (416d).

Соединение 416d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416с) (0,382 ммоль, из предыдущей стадии-3) в THF/метаноле (7 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (128 мг, 3,06 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (416d) (54 мг, 30% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (с, 3H), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,59 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,48-7,29 (м, 4H), 7,02 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -118,72; МС (ЭСИ+): 475,20 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C, 59,78; H, 5,11; N, 5,16; Cl, 6,54; наблюдаемое: C, 59,58; H, 4,73; N, 4,94; Cl, 6,83.

Схема-417



Получение 2-(4-ацетиламино-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (417е).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетиламино-2-метоксифенил)ацетата (417а).

Соединение 417а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-224 из этил 2-(4-бром-2-метоксифенил)ацетата (391а) (3,5 г, 12,81 ммоль) в диоксане (52,5 мл), используя ацетамид (1,53 г, 25,90 ммоль), (Примечание: перед использованием ацетамид сушили над P_2O_5), Cs_2CO_3 (12,52 г, 38,42 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилфенил-2-ил)фосфин (X-PHOS) (2,74 г, 5,74 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,76 г, 1,92 ммоль) при нагревании при 105-110°C в течение 6 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 25% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-ацетиламино-2-метоксифенил)ацетата (417а) (2,5 г, 78%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,93 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,04 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 252,1 (M+1); (ЭСИ-) 250,1 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетиамидо-2-гидроксифенил)ацетата (417b).

Соединение 417b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257, из этил 2-(4-ацетиамидо-2-метоксифенил)ацетата (417a) (350 мг, 1,39 ммоль) в дихлорметане (7 мл), используя трибромид бора (0,6 мл, 1,395 г, 5,57 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 25% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-ацетиамидо-2-гидроксифенил)ацетата (417b) (240 мг, 73%) в виде маслянистой массы.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,27-1,11 (т, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417с).

Соединение 417с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257 из трет-бутил 3-(5-(хлорметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (309d) (0,45 г, 1,08 ммоль), используя этил 2-(4-ацетиамидо-2-гидроксифенил)ацетата (417b) (0,385 г, 1,62 ммоль), Cs₂CO₃ (0,351 г, 1,08 ммоль) в DMSO (4,5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 70-75% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417с) (0,3 г, 46%) в виде густого сиропа;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,03 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 617,2 (M+1), (ЭСИ-): 615,2 (M-1).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417d).

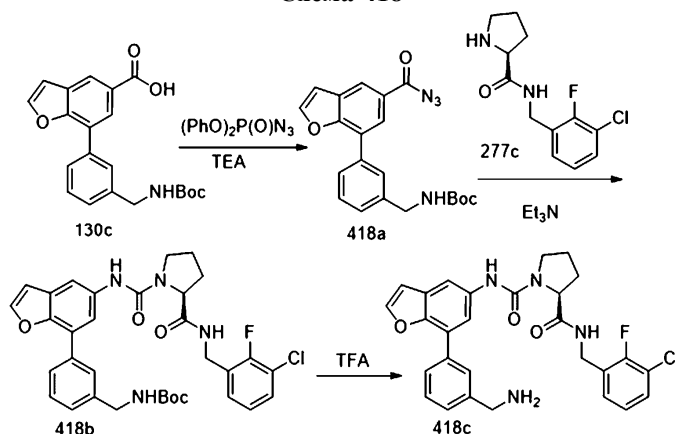
Соединение 417d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417с) (250 мг, 0,405 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,602 мл, 8,11 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 517,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (417е).

Соединение 417е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (417d) (0,381 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (131 мг, 3,05 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (417е) (32 мг, 17% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (с, 1H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 489,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 487,15 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₈N₂O₆·HCl·3H₂O: С, 58,08; Н, 6,09; N, 4,84; Cl, 6,12; наблюдаемое: С, 58,19; Н, 5,89; N, 4,88; Cl, 6,37.

Схема-418



Получение

(S)-1H-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-1H-(3-хлор-2-

фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (418с).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-(азидокарбонил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418а).

Соединение 418а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-143 из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (130с) (1 г, 2,72 ммоль) в толуоле (15 мл), используя триэтиламин (0,379 мл, 2,72 ммоль), дифенилфосфоразидат (0,607 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 4 г, элюировали DCM) трет-бутил 3-(5-(азидокарбонил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418а) (0,8 г, 75% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,47 (к, J=1,1 Гц, 1H), 7,36 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-2. Получение (S)-трет-бутил 3-(5-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418b)

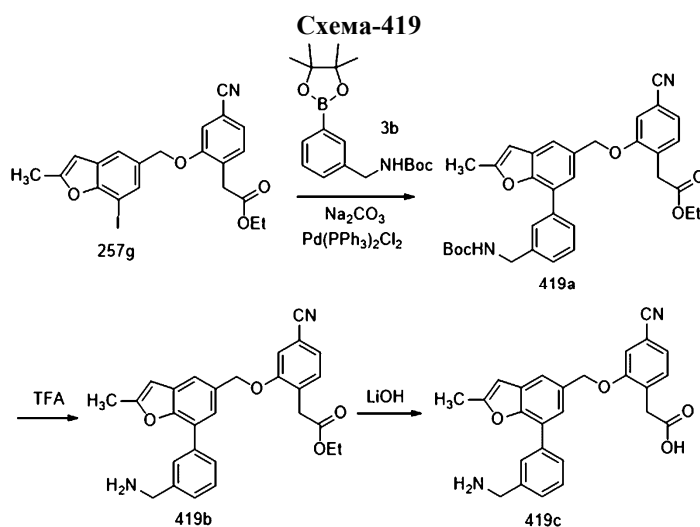
Раствор трет-бутил 3-(5-(азидокарбонил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418а) (80 мг, 0,204 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксиамида (277с) (52 мг, 0,204 ммоль) в THF (5 мл), триэтиламин (0,057 мл, 0,408 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель(24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] с получением (S)-трет-бутил 3-(5-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418b) (117 мг, 0,188 ммоль, 92% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,53-7,21 (м, 5H), 7,20-7,06 (м, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,44-4,29 (м, 3H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,50 (к, J=8,5, 7,9 Гц, 1H), 2,19-2,03 (м, 1H), 2,03-1,79 (м, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 643,2 (M+Na).

Стадия-3. Получение (S)-1H-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N2-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (418с).

Соединение 418с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 3-(5-(2-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (418b) (117 мг, 0,188 ммоль) в DCM (3 мл), используя TFA (0,290 мл, 3,77 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-1H-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-1H-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (418с) (45 мг, 46% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 7,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,44-4,24 (м, 3H), 4,14 (с, 2H), 3,66 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 3,55-3,44 (м, 1H), 2,14 (дд, J=11,3, 7,6 Гц, 1H), 2,01-1,80 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,77. МС (ЭСИ+): 521,2 (M+1); (ЭСИ-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+Cl); расчет анализа для C₂₈H₂₆ClF₄N₄O₃·HCl·2H₂O: C, 56,67; H, 5,26; Cl, 11,95; N, 9,44; наблюдаемое: C, 56,67; H, 5,08; Cl, 11,95; N, 9,34.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (419с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-

метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419а).

Соединение 419а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(4-циано-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257г) (1,2 г, 2,52 ммоль) в ацетонитриле (24 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (3b) (1,0 г, 3,02 ммоль), раствор Na_2CO_3 (0,668 г, 6,31 ммоль) в воде (1,2 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,265 г, 0,378 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 40% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419а) (550 мг, 40%) в виде масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75-7,68 (м, 2H), 7,61 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54-7,37 (м, 4H), 7,29 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): (553,2); (ЭСИ-): (M-1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419b).

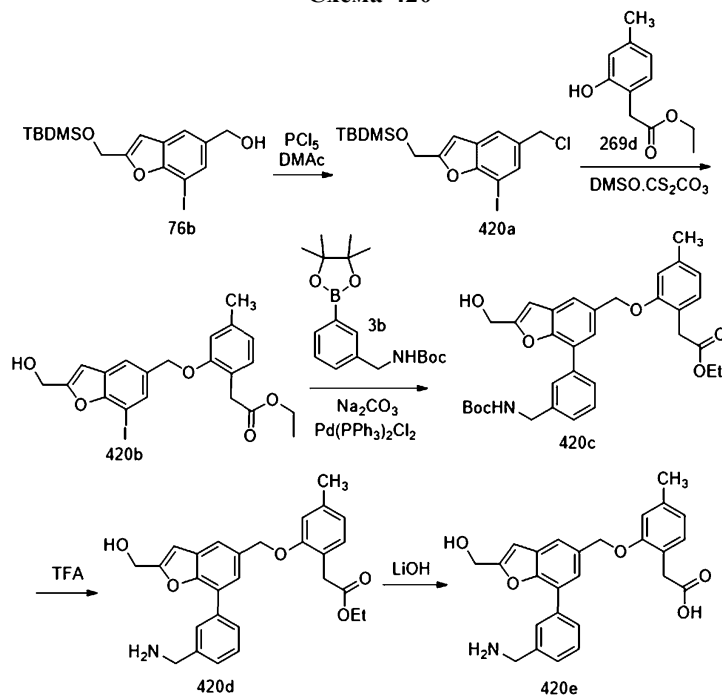
Соединение 419b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419а) (320 мг, 0,577 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,857 мл, 11,54 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419b), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 455,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (419с).

Соединение 419с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (419b) (0,577 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH /THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (198 мг, 4,62 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (419с) (11 мг, 4%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , D_2O замена) δ 7,95-7,88 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 3H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,44 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1H), 6,67 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,48 (д, $J=1,0$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 427,10 (M+1).

Схема-420



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (420е).

Стадия-1. Получение трет-бутил((5-(хлорметил)-7-иодобензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (420а).

К раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метанола (76b) (11,5

г, 27,49 ммоль) в DMAc (396 мл), охлажденному до 0°C, добавляли PCl₅ (8,58 г, 41,21 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили, концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (5% EtOAc в н-гептане) с получением трет-бутил((5-(хлорметил)-7-иодобензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (420a) (6,0 г, 75%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 0,76 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420b).

Соединение 420b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257, из трет-бутил((5-(хлорметил)-7-иодобензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (420a) (1,09 г, 3,379 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (0,78 г, 4,01 ммоль) Cs₂CO₃ (2,20 г, 6,75 ммоль) в DMSO (21 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 15% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420b) (1,0 г, 65,53%) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420c).

Соединение 420c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420b) (1,0 г, 2,08 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,03 г, 3,12 ммоль), раствор Na₂CO₃ (0,66 г, 6,24 ммоль) в воде (1,2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,14 г, 0,20 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 40% этил ацетата в гептане) этил этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420c) (570 мг, 49%) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82-7,68 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 3H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420d).

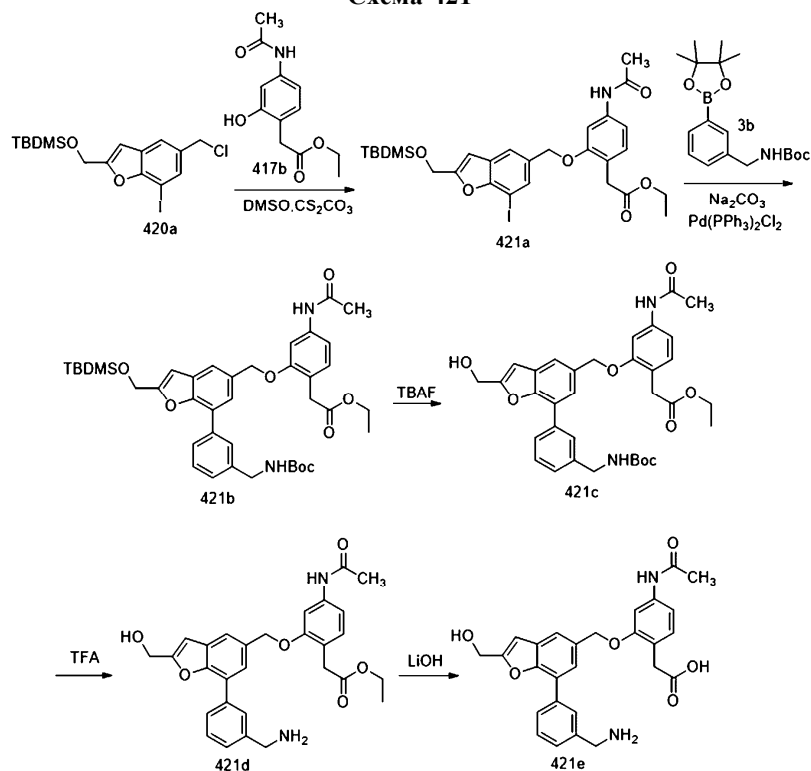
Соединение 420d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420c) (390 мг, 0,697 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (1,035 мл, 13,94 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 460,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (420e).

Соединение 420e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (420d) (0,680 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH /THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (233 мг, 5,44 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (420e) (69 мг, 24%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 8,45 (с, 3H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 3H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,14 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 432,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 430,15 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₅·HCl·H₂O: С, 63,09; Н, 5,91; N, 2,83; Cl, 7,09; наблюдаемое: С, 63,00; Н, 5,79; N, 2,88; Cl, 7,09.

Схема-421



Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (421e).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421a).

Соединение 421a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257, из трет-бутил((5-(хлорметил)-7-иодобензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (420a) (0,215 г, 0,492 ммоль), используя этил 2-(4-ацетидамо-2-гидроксифенил)ацетат (417b) (0,13 г, 0,55 ммоль), Cs₂CO₃ (0,24 г, 0,736 ммоль) в DMSO (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 25% EtOAc в н-гептане) этил 2-(4-ацетидамо-2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421a) 0,24 г, 0,736 ммоль (0,12 г, 38%) в виде темно-коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421b).

Соединение 421b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(4-ацетидамо-2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421a) (0,12 г, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (3b) (0,09 г, 0,34 ммоль), раствор Na₂CO₃ (0,07 г, 0,68 ммоль) в воде (2 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,016 г, 0,022 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 50% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421b) (101 мг, 93%) в виде светло-коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=3,8 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421c).

К раствору этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421b) (90 мг, 0,126 ммоль) в

THF (10 мл) добавляли при 0°C TBAF (1M в THF) (0,157 мл, 0,157 ммоль) и оставляли нагреваться до КТ на протяжении 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали до сухости. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке [силикагель, 4 г, элюировали этил ацетата/MeOH (9:1) в гексанах от 0 до 50%] с получением этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421с) (61 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла; МС (ЭСИ+): 625,25 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421d).

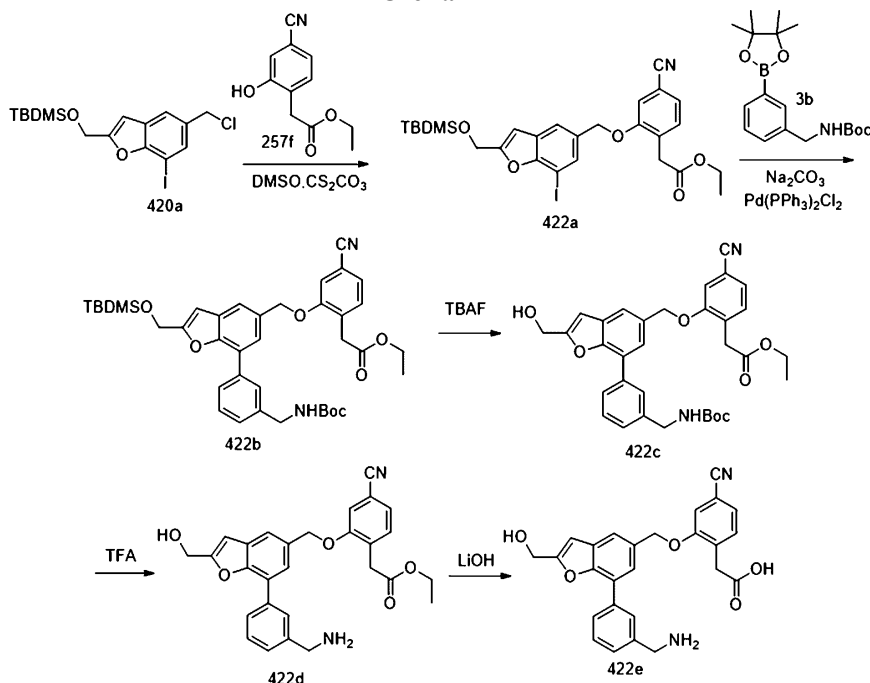
Соединение 421d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421с) (55 мг, 0,091 ммоль) в DCM (7 мл), используя TFA (0,136 мл, 1,825 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 503,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (421е).

Соединение 421е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (421d) (0,084 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (29 мг, 0,627 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (421е) (12 мг, 30%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 8,33 (с, 3H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,96 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,53 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 475,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 473,20 (M-1).

Схема-422



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (422е).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422а).

Соединение 422а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257 из трет-бутил((5-(хлорметил)-7-йодобензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (420а) (4,0 г, 9,16 ммоль), используя этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетата (257f) (2,82 г, 13,74 ммоль), CS_2CO_3 (8,95 г, 27,48 ммоль) в DMSO (40 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению

после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 15% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422a) (1,0 г, 13,36%) в виде светло-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,76 (с, 9H), 0,00 (с, 6H); МС (ЭСИ+): 605,5 (M+1), (ЭСИ-): 604,5 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422b).

Соединение 422b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодобензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422a) (1,0 г, 1,65 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,03 г, 3,12 ммоль), раствор Na₂CO₃ (0,66 г, 6,24 ммоль) в воде (5 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,14 г, 0,20 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 40% этилацетата в н-гептане) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422b) (620 мг, 54,86%) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77-7,69 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,1, 1,5 Гц, 2H), 7,55-7,40 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,25-4,16 (м, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422c).

Соединение 422c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-421, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422b) (220 мг, 0,321 ммоль) в THF (10 мл), используя TBAF (1M в THF) (0,402 мл, 0,402 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 4 г, элюировали от 0 до 50% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422c) (151 мг, 82% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79-7,67 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 5H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,51 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 593,20 (M+Na).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422d).

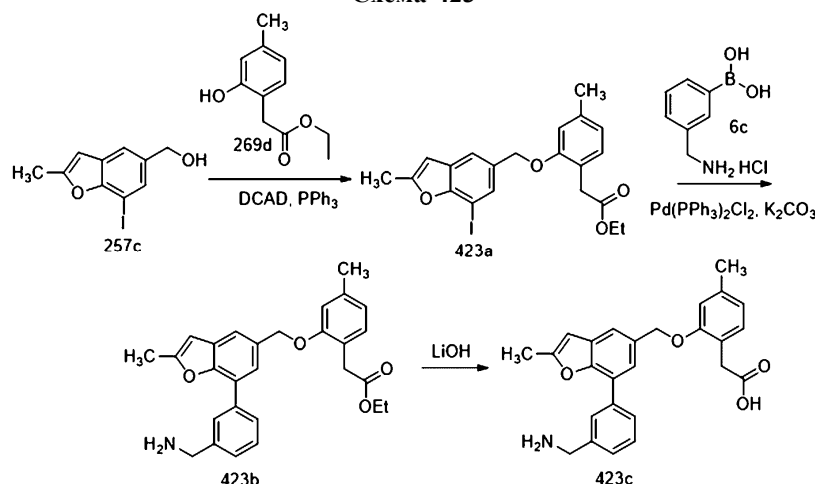
Соединение 422d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422c) (130 мг, 0,228 ммоль) в DCM (7 мл), используя TFA (0,338 мл, 4,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 471,20 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (422e).

Соединение 422e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422d) (0,228 ммоль; из предыдущей стадии-4) в MeOH /THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (69 мг, 1,6 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (422e) (41 мг, 41%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,97 (м, 1H), 7,94 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,50 (м, 4H), 7,47-7,37 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,53 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,61 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 443,10 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₂N₂O₅·HCl·0,9H₂O: C, 63,07; H, 5,05; N, 5,66; Cl, 7,16; наблюдаемое: C, 63,12; H, 4,85; N, 5,50; Cl, 6,97.

Схема-423



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (423с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423а).

Соединение 423а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (257с) (1,5 г, 5,21 ммоль) в DCM (40 мл), используя трифенилфосфин (1,775 г, 6,77 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (1,315 г, 6,77 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 2,485 г, 6,77 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 8%) этил 2-(2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423а) (1,85 г, 77% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,91 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,48 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС: 487,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423b).

Соединение 423b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423а) (1,8 г, 3,88 ммоль) в диоксане (25 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (1,09 г, 5,82 ммоль), K₂CO₃ (1,607 г, 11,63 ммоль) в воде (4 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,408 г, 0,582 ммоль) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 0-5% MeOH в DCM] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423b) (1,05 г, 61% выход) в виде желтого масла;

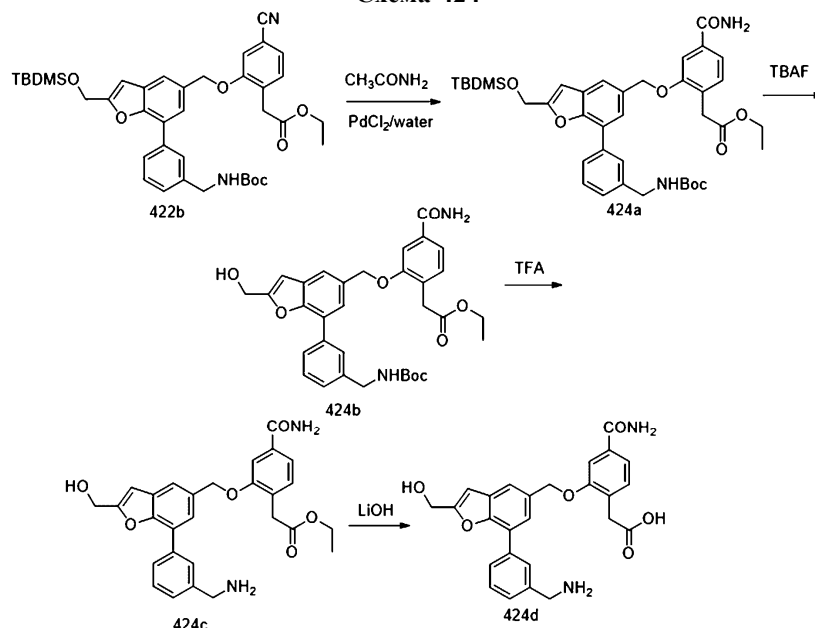
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81-7,77 (м, 1H), 7,71 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 3H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,72 (ддд, J=7,4, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,47 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 444,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (423с).

Соединение 423с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (423b) (500 мг, 1,127 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (386 мг, 9,02 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (423с) (408 мг, 87%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,94 (м, 1H), 7,92 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 6,67 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 416,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 414,20 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0,5H₂O: С, 67,75; Н, 5,90; N, 3,04; Cl, 7,69; наблюдаемое: С, 67,66; Н, 6,04; N, 3,01; Cl, 7,53.

Схема-424



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (424d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424a).

Соединение 424a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238 из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422b) (300 мг, 0,438 ммоль) в THF (15 мл) и воде (1,2 мл), используя ацетамид (155 мг, 2,63 ммоль), палладия(II) хлорид (23 мг, 0,131 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали метанол в DCM из 0 до 5%) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424a) (76 мг, 25% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,39 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 6,90-6,89 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,22 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424b).

Соединение 424b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-421, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424a) (70 мг, 0,100 ммоль) в THF (10 мл), используя TBAF (33 мг, 0,124 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 4 г, элюировали 0 до 50% метанол в дихлорметан) этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424b) (58 мг, 99% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,62 (м, 1H), 7,51 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 5,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,60 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,02-0,93 (м, 3H); МС: 611,20 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424c).

Соединение 424c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424b) (52 мг, 0,088 ммоль) в DCM (7 мл), используя TFA (0,131 мл, 1,767 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424c) (92 мг), который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 489,10 (M+1).

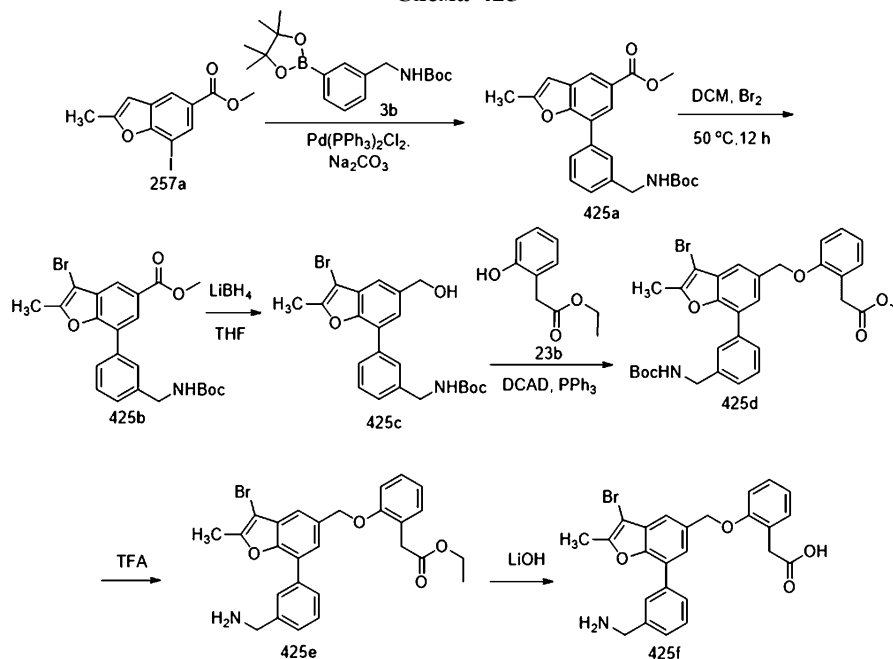
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-

4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (424d).

Соединение 424d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (424с) (0,08 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (27 мг, 0,640 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (424d) (3 мг, 7%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02-7,93 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,66-7,55 (м, 3H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,51 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,64-4,58 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 461,10 (M+1).

Схема-425



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (425f).

Стадия-1. Получение метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425а).

Соединение 425а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из метил 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (257а) (3,0 г, 9,49 ммоль) в ацетонитриле (60 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (3b) (3,79 г, 11,38 ммоль), раствор Na₂CO₃ (3,01 г, 28,47 ммоль) в воде (6,0 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,33 г, 1,89 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 40% этилацетата в н-гептане) метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425а) (2,1 г, 56%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26-8,11 (м, 1H), 8,04-7,90 (м, 1H), 7,82-7,65 (м, 2H), 7,49 (дд, J=13,2, 6,4 Гц, 2H), 7,41-7,25 (м, 1H), 6,80 (тд, J=6,1, 1,2 Гц, 1H), 4,37-4,09 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Стадия-2. Получение метил 3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425b).

К раствору метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425а) (10,0 г, 25,28 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли при комнатной температуре Br₂ (4,04 г, 25,28 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 12 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный тиосульфат натрия (300 мл) и экстрагировали DCM (2×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл) сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 40% этилацетата в н-гептане) с получением метил 3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425b) (4,0 г, 34%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-3. Получение трет-бутил 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (425с).

Соединение 425с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76, из метил 3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (425b) (10,0 г, 25,28 ммоль) в THF (160 мл), используя LiBH₄ (4,04 г, 25,28 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 40% EtOAc в н-гептане] трет-бутил 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (425с) (3,3 г, 87%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,61 (м, 2H), 7,57-7,43 (м, 3H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,35 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,66 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425d).

Соединение 425d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (425с) (3,3 г, 7,39 ммоль) в DCM (75 мл), используя трифенилфосфин (2,52 г, 9,61 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,732 г, 9,61 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 3,53 г, 9,61 ммоль) в DCM (60 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 20% этилацетатом в гексанах) этил 2-(2-((3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425d) (3,40 г, 76% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78-7,65 (м, 2H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,51-2,49 (м, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425е).

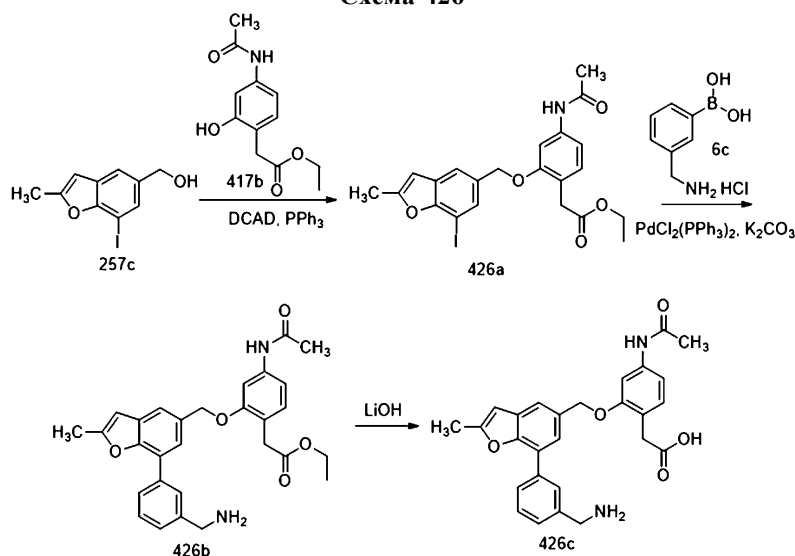
Соединение 425е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((3-бром-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425d) (250 мг, 0,411 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,61 мл, 8,22 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425е), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 509,10 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (425f).

Соединение 425f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (425е) (0,411 ммоль, из предыдущей стадии-5) в THF/метаноле (7 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (141 мг, 3,29 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-бром-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (425f) (91 мг, 46%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 3H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,90 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 480,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 478,05 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₂BrNO₄·HCl·H₂O: C, 56,14; H, 4,71; N, 2,62; Cl, 6,63; наблюдаемое: C, 56,17; H, 4,67; N, 2,58; Cl, 6,49.

Схема-426



Получение 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (426с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (426а).

Соединение 426а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метанола (257с) (486 мг, 1,686 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (575 мг, 2,192 ммоль), этил 2-(4-ацетамидо-2-гидроксифенил)ацетат (417б) (400 мг, 1,686 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 805 мг, 2,192 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали от 0 до 100% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (426а) (472 мг, 55% выход).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (с, 1Н), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,11-7,09 (м, 2Н), 6,73 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 5,05 (с, 2Н), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,54 (с, 2Н), 2,48 (д, J=1,3 Гц, 3Н), 2,02 (с, 3Н), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ЭСИ+): 508,00 (М+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (426б).

Соединение 426б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-

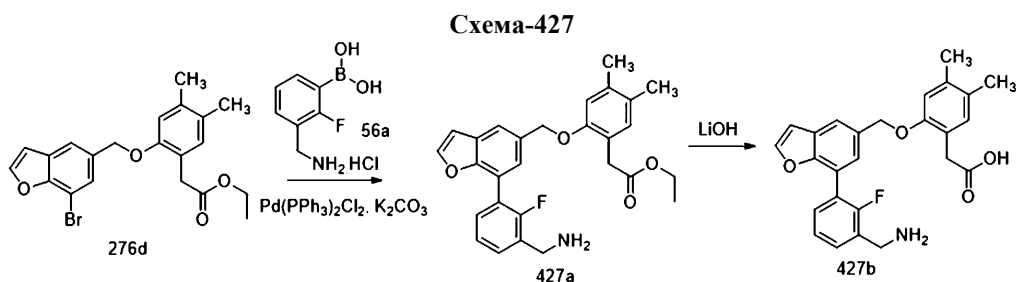
ил)метокси)фенил)ацетата (426а) (450 мг, 0,887 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (249 мг, 1,331 ммоль), K₂CO₃ (368 мг, 2,66 ммоль) в воде (4 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (93 мг, 0,133 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 12% метанолом в дихлорметане) этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (426б) (258 мг, 60% выход) в виде светло-желтого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,75-7,70 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,49-7,34 (м, 4Н), 7,14-7,05 (м, 2Н), 6,65 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 5,14 (с, 2Н), 3,93 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 3,82 (с, 2Н), 3,55 (с, 2Н), 2,48 (д, 3Н), 2,03 (с, 3Н), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ЭСИ+): 487,20 (М+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (426с).

Соединение 426с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (426б) (240 мг, 0,493 ммоль) в MeOH (10 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (169 мг, 3,95 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (С-18, элюировали 0-100% MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(4-ацетамидо-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (426с) (157 мг, 69%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 10,00 (с, 1Н), 7,98-7,88 (м, 2Н), 7,62-7,54 (м, 2Н), 7,53-7,46 (м, 3Н), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,02 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1Н), 6,65 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,51 (с, 2Н), 2,46 (д, J=1,1 Гц, 3Н), 2,02 (с, 3Н); МС (ЭСИ+): 459,20 (М+1); МС (ЭСИ-): 457,15 (М-1); расчет анализа для C₂₇H₂₆N₂O₅·HCl·1,25H₂O: С, 62,67; Н, 5,75; N, 5,41; Cl, 6,85; наблюдаемое: С, 62,86; Н, 5,58; N, 5,28; Cl, 6,79.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (427b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (427a).

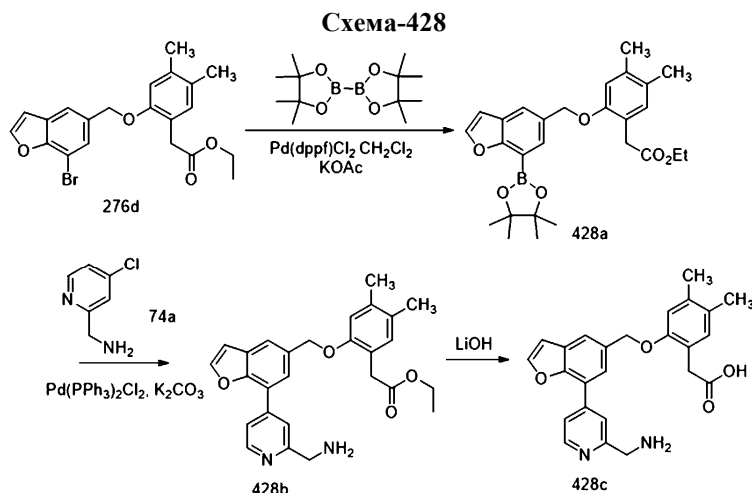
Соединение 427a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276d) (400 мг, 0,959 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (295 мг, 1,438 ммоль), K_2CO_3 (397 мг, 2,88 ммоль) в воде (0,5 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (101 мг, 0,144 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (427a) (232 мг, 52% выход) в виде прозрачного масла;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59 (тд, $J=7,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (тд, $J=7,4$, 1,9 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,7$ Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -121,77; МС: 362,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (427b).

Соединение 427b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (427a) (210 мг, 0,455 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (117 мг, 2,73 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C-18, элюировали 0-100% MeCN в H_2O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (427b) (91 мг, 46%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,32 (с, 3H), 8,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J=7,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (тд, $J=7,5$, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -118,49; МС (ЭСИ+): 434,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 432,20 (M-1); расчет анализа для $C_{26}H_{24}FNO_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: С, 64,59; Н, 5,53; N, 2,90; Cl, 7,33; наблюдаемое: С, 64,93; Н, 5,31; N, 2,81; Cl, 6,99.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (428c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (428a).

Соединение 428a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил

2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (276d) (1,00 г, 2,396 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,913 г, 3,59 ммоль), ацетат калия (0,706 г, 7,19 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,196 г, 0,240 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 12%] этил 2-(4,5-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (428a) (939 мг, 84% выход) в виде светло-коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС: (ЭСИ+): 487,20 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (428b).

Соединение 428b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4,5-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (428a) (450 мг, 0,969 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (138 мг, 0,969 ммоль), K_2CO_3 (402 мг, 2,91 ммоль) в воде (1 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (102 мг, 0,145 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах (от 0 до 100%) затем дихлорметаном/DMA 80 (0 до 25%)] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (428b) (50 мг, 12% выход).

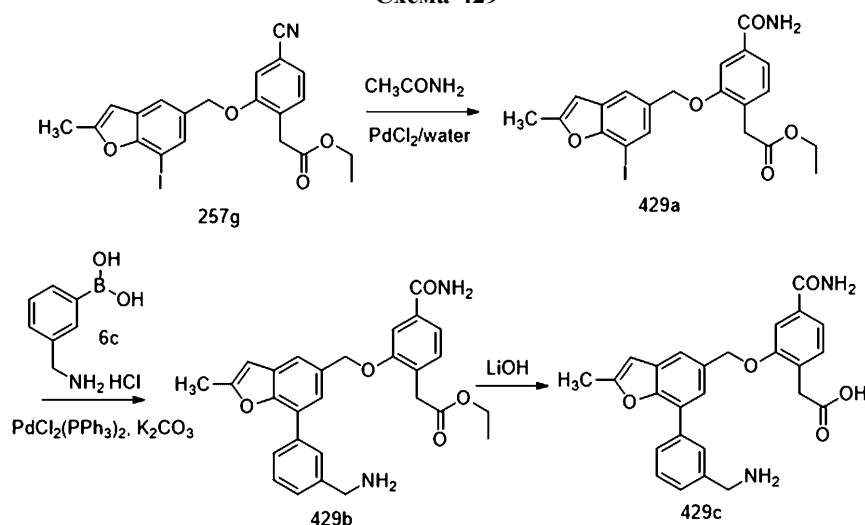
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,00-3,85 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 445,15 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (428c).

Соединение 428c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (428b) (45 мг, 0,101 ммоль) в THF/метанол (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (26,0 мг, 0,607 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (428c) (21 мг, 50%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , D_2O замена) δ 8,75 (дд, $J=5,3, 0,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,96 (дд, $J=5,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 417,15 (M+1); МС (ЭСИ-): 415,20 (M-1).

Схема-429



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (429c).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-карбамоил-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (429a).

Соединение 429a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238, из этил

2-(4-циано-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (257g) (500 мг, 1,052 ммоль) в THF (20 мл) и воде (1,5 мл), используя ацетамид (373 мг, 6,31 ммоль), хлорид палладия(II) (56,0 мг, 0,316 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали метанолом в DCM из 0 до 6%) этил 2-(4-карбамоил-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (429a) (468 мг, 90% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,45 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,48 (д, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС: 516,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (429b).

Соединение 429b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-карбамоил-2-((7-иодо-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (429a) (450 мг, 0,912 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (256 мг, 1,368 ммоль), K₂CO₃ (378 мг, 2,74 ммоль) в воде (4 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (96 мг, 0,137 ммоль) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 10% метанолом в дихлорметане) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (429b) (262 мг, 61% выход).

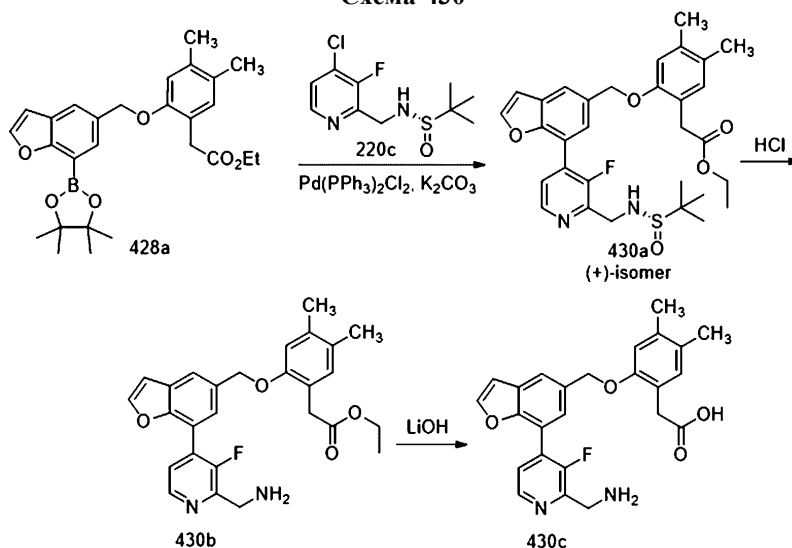
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51-7,35 (м, 5H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,48 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС: 473,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (429с).

Соединение 429с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (429b) (250 мг, 0,529 ммоль) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (136 мг, 3,17 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, хроматография водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрила (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (429с) (151 мг, 64%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, D₂O замена) δ 7,94-7,87 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 3H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,42 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,46 (д, J=1,0 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 445,15 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₄N₂O₅·1,45HCl·1,5H₂O: C, 59,55; H, 5,47; Cl, 9,80; N, 5,34; наблюдаемое: C, 59,42; H, 5,53; Cl, 9,59; N, 5,37.

Схема-430



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (430с).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430a).

Соединение 430a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4,5-диметил-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (428a) (430 мг, 0,926 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-

3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (294 мг, 1,111 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (97 мг, 0,139 ммоль) и раствор K_2CO_3 (384 мг, 2,78 ммоль) в воде (1,2 мл) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 3% метанолом в DCM) (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430а) (448 мг, 85% выход); МС: 567,30 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +36,667$ (с=0,06, MeOH).

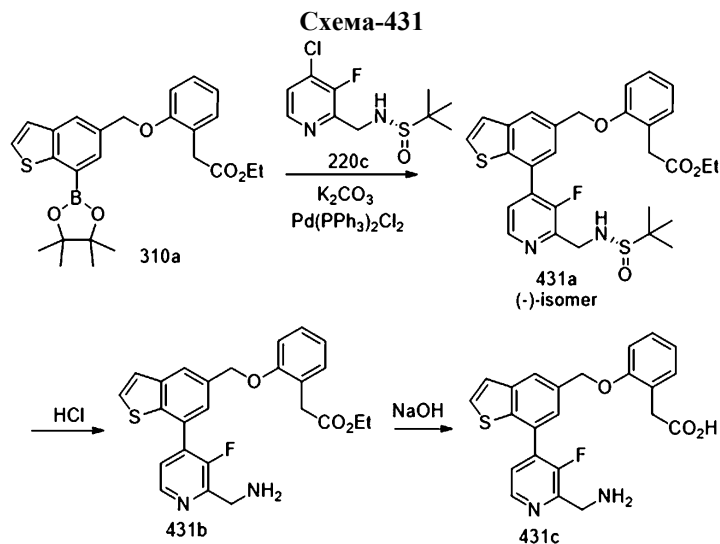
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430b).

К раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430а) (420 мг, 0,741 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли конц. HCl (0,741 мл, 2,223 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430b); МС (ЭСИ+): 463,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (430с).

Соединение 430с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)ацетата (430b) (0,741 ммоль, из предыдущей стадии-2) в MeOH/THF (7 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (254 мг, 5,93 ммоль) в воде (7 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, элюировали (от 1:0 до 0:1) MeCN в H_2O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4,5-диметилфенил)уксусной кислоты (430с) (83 мг, 26%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,61-8,51 (м, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,44-4,31 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -128,43; МС (ЭСИ+): 435,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 433,10 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 60,85; Н, 5,41; N, 5,68; Cl, 7,18; наблюдаемое: С, 60,63; Н, 5,15; N, 5,65; Cl, 6,94.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (431с).

Стадия-1. Получение (-)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (431а).

Соединение 431а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (310а) (100 мг, 0,221 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-(4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (64 мг, 0,243 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (16 мг, 0,022 ммоль) и раствор K_2CO_3 (92 мг, 0,663 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали 0-5% MeOH в DCM] (-)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)фенил)ацетата (431а) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 555

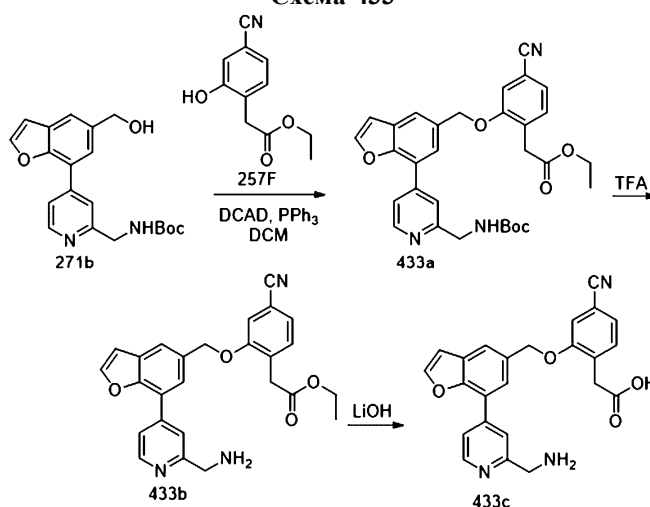
фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (432b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 491,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (432с).

Соединение 432с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (432b) (0,491 ммоль; из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,168 г, 3,93 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивали в течение 21 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (432с) (45 мг, 17%) соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,46 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,25-4,07 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,20; МС (ЭСИ+): 463,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 461,15 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₃FN₂O₅·HCl·2,25H₂O: C, 57,89; H, 5,32; N, 5,19; Cl, 6,57; наблюдаемое: C, 57,81; H, 5,27; N, 5,07; Cl, 6,30.

Схема-433



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (433с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433а).

Соединение 433а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (271b) (518 мг, 1,462 ммоль) в DCM (15 мл), используя трифенилфосфин (575 мг, 2,193 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (257f) (300 мг, 1,462 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 805 мг, 2,193 ммоль) в DCM (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433а) (332 мг, 42%) в виде светло-розовой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,62 (м, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,69-7,68 (м, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,56-7,35 (м, 3H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,32 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,91 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 542,20 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433b).

Соединение 433b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433а) (110 мг, 0,203 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,302 мл, 4,06 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433b), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 442,20 (M+1).

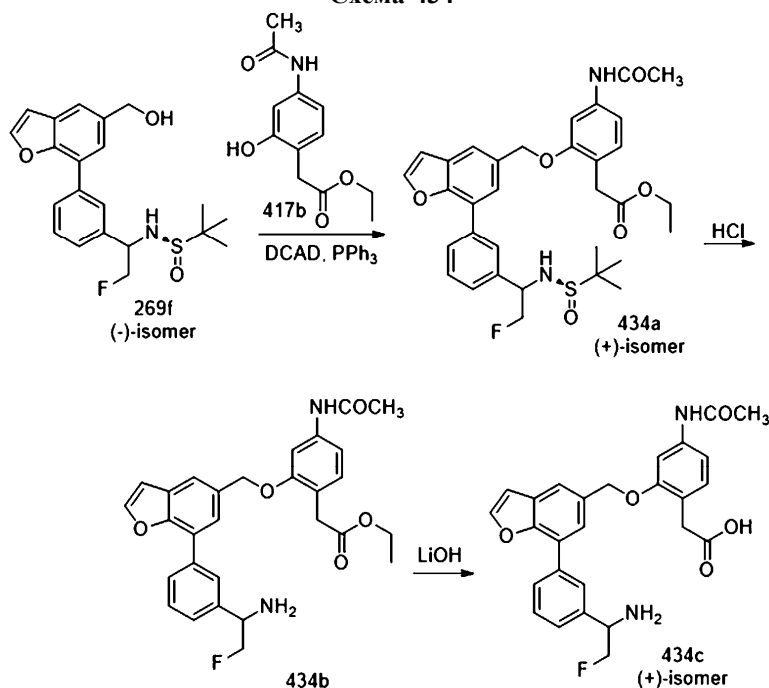
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (433с).

Соединение 433с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-

(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433b) (0,203 ммоль; из предыдущей стадии-2) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,070 г, 1,624 ммоль) в воде (6 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18 элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (433c) (51 мг, 61%), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80-8,77 (м, 1H), 8,43 (с, 3H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,98 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 414,10 (M+1); расчет анализа для C₂₄H₁₉N₃O₄·1,75HCl·2,5H₂O: С, 55,19; Н, 4,97; N, 8,05; Cl, 11,88; наблюдаемое: С, 54,88; Н, 4,67; N, 7,91; Cl, 11,92.

Схема-434



Получение

(+)-2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (434c).

Стадия-1. Получение (+)-этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434a).

Соединение 434a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (-)-(R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиэтил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (269f) (260 мг, 0,668 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (219 мг, 0,835 ммоль), этил 2-(4-ацетидамо-2-гидроксифенил)ацетат (417b) (132 мг, 0,556 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 306 мг, 0,835 ммоль) в DCM (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 25 г, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1), затем гексанами/10% метанола в этилацетате (1:1)] (+)-этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434a) (150 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,79-4,47 (м, 3H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,14 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -216,97; МС (ЭСИ+): 609,20 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +1,9 (с=0,21, MeOH).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434b).

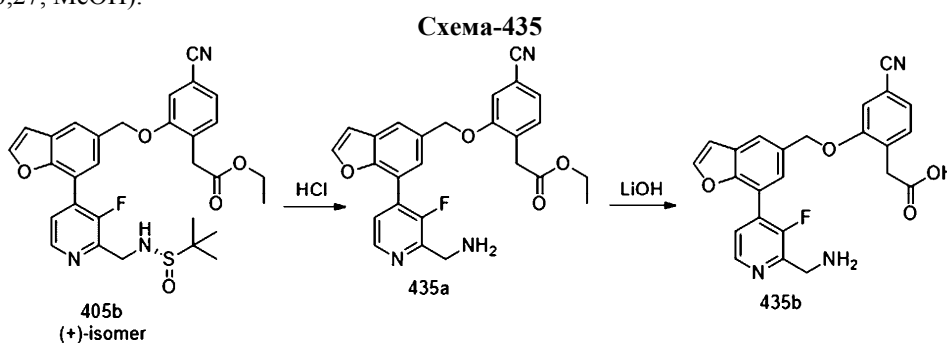
Соединение 434b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-405, из (+)-этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434a) (140 мг, 0,230 ммоль) в THF (7 мл), используя 3N водн. HCl (0,230 мл, 0,690 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+):

505,20 (M+1).

Стадия-3. Получение (+)-2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (434с).

Соединение 434с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (434b) (0,23 ммоль; из предыдущей стадии-2) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,079 г, 1,840 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] (+)-2-(4-ацетиамидо-2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (434с) (38 мг, 35%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (с, 1H), 8,89 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 8,00 (дт, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 3H), 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 4,97-4,66 (м, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,45; МС (ЭСИ+): 477,15 (M+1); МС (ЭСИ-): 475,10 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₅FN₂O₅·HCl·2,25H₂O: С, 58,59; Н, 5,55; N, 5,06; Cl, 6,41; наблюдаемое: С, 58,54; Н, 5,51; N, 5,01; Cl, 6,58; оптическое вращение [α]_D = +11,11 (с=0,27, MeOH).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (435b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (435а).

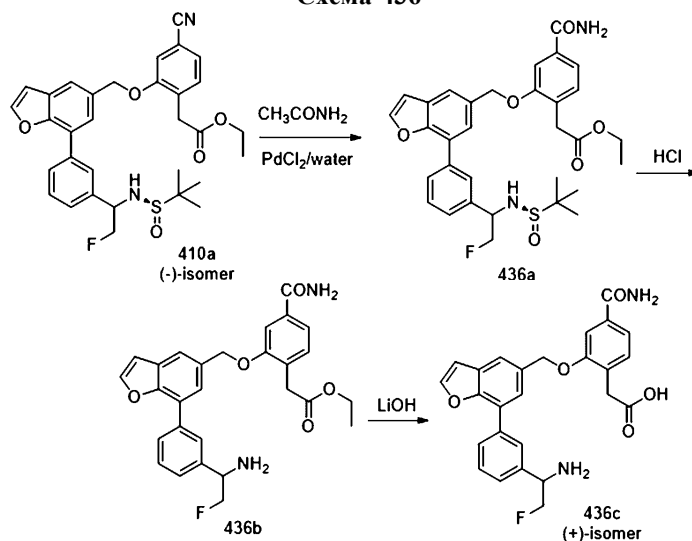
К раствору (+)-*S*-этил 2-(4-циано-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (405b) (215 мг, 0,381 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,381 мл, 1,144 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (435а), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 460,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (435b).

Соединение 435b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (435а) (0,381 ммоль, из предыдущей стадии-1) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,131 г, 3,05 ммоль) в воде (12 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали (от 1:0 до 0:1) MeCN в H₂O с 0,1% HCl) 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (435b) (112 мг, 68%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,60-8,49 (м, 3H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,44-4,30 (м, 2H), 3,68 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,40; МС (ЭСИ+): 432,10 (M+1); расчет анализа для C₂₄H₁₈FN₃O₄·1,5HCl·2,0H₂O: С, 55,21; Н, 4,54; N, 8,05; Cl, 10,18; наблюдаемое: С, 54,97; Н, 4,33; N, 7,93; Cl, 10,32.

Схема-436



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (436с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-карбамоил-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (436а).

Соединение 436а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238 из (-)-этил 2-(4-циано-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (410а) (200 мг, 0,347 ммоль) в THF (9 мл) и воде (0,8 мл), используя ацетамид (123 мг, 2,081 ммоль), палладия(II) хлорид (19 мг, 0,104 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 9:1 EtOAc/MeOH в гексанах из 0 до 50%) этил 2-(4-карбамоил-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (436а) (73 мг, 35%) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,80-4,43 (м, 3H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,13 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -217,01; МС (ЭСИ+): 595,20 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (436б).

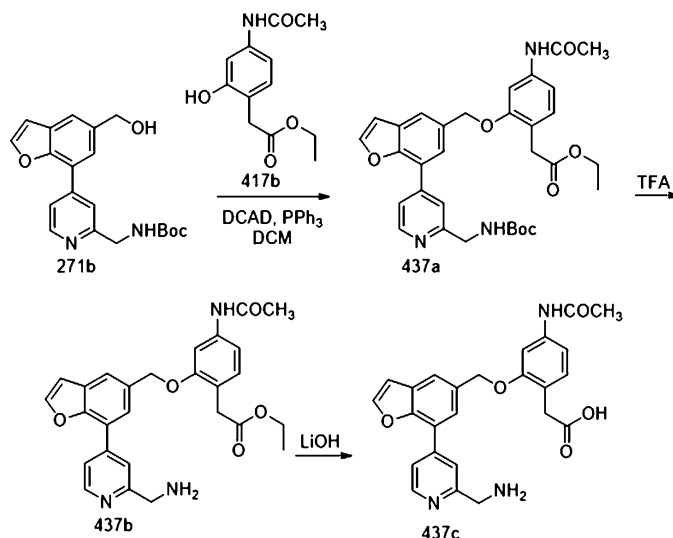
К раствору этил 2-(4-карбамоил-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (436а) (65 мг, 0,109 ммоль) в THF (4 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,109 мл, 0,328 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (436б), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 491,20 (M+1).

Стадия-3. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (436с).

Соединение 436с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (436б) (0,109 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (37 мг, 0,872 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (C18, 100 г, элюировали (от 1:0 до 0:1) MeCN в H₂O с 0,1% HCl) (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (436с) (18 мг, 36%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,88 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,3 Гц, 3H), 7,45 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,97-4,68 (м, 3H), 3,65 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -222,61; МС (ЭСИ+): 463,15 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +7,75 (с=0,155, MeOH).

Схема-437



Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (437с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437а).

Соединение 437а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (271b) (269 мг, 0,759 ммоль) в DCM (9 мл), используя трифенилфосфин (249 мг, 0,948 ммоль), этил 2-(4-ацетидамо-2-гидроксифенил)ацетат (417b) (150 мг, 0,632 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 348 мг, 0,948 ммоль) в DCM (9 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437а) (178 мг, 49%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,63 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,16-7,02 (м, 3H), 5,19 (с, 2H), 4,32 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 574,20 (M+1).

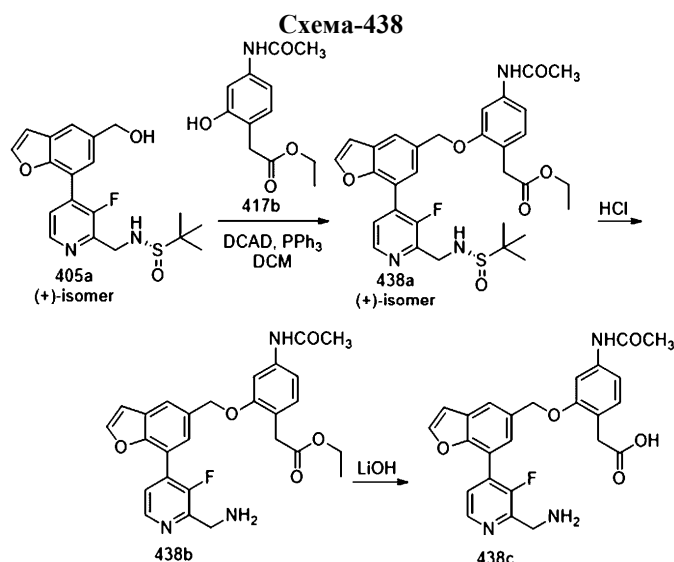
Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437b).

Соединение 437b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437а) (165 мг, 0,288 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,427 мл, 5,75 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 474,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (437с).

Соединение 437с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (437b) (0,288 ммоль; из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (99 мг, 2,304 ммоль) в воде (6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетидамо-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (437с) (61 мг, 48%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,02 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 3H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 8,01 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,14-7,01 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 446,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 444,10 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃N₃O₅·2HCl·3H₂O: C, 52,45; H, 5,46; N, 7,34; Cl, 12,39; наблюдаемое: C, 52,43; H, 5,44; N, 7,23; Cl, 12,18.



Получение 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (438с).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438а).

Соединение 438а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (405а) (286 мг, 0,759 ммоль) в DCM (9 мл)/THF (3,5 мл), используя трифенилфосфин (249 мг, 0,948 ммоль), этил 2-(4-ацетиамидо-2-гидроксифенил)ацетат (417b) (150 мг, 0,632 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 348 мг, 0,948 ммоль) в DCM (9 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали а 9:1 смесью этилацетата и метанола в гексанах (от 1:0 до 0:1)] (+)-(S)-этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438а) (85 мг, 23%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,16-6,98 (м, 3H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,43-4,38 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -127,79; МС (ЭСИ+): 596,20 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +36,67$ (с=0,24, MeOH).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438b).

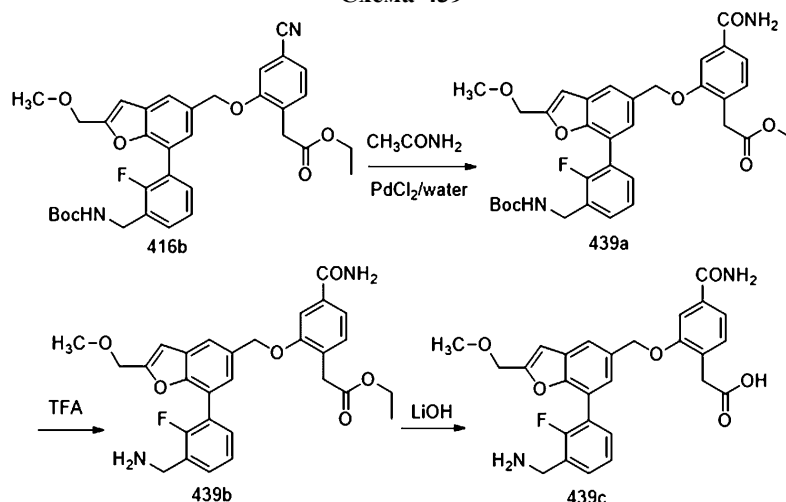
К раствору (+)-(S)-этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438а) (80 мг, 0,134 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,134 мл, 0,403 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 492,10 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (438с).

Соединение 438с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (438b) (0,134 ммоль, из предыдущей стадии-2) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (46 мг, 1,072 ммоль) в воде (4 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, 100 г, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетиамидо-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (438с) (72 мг, 94%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,00 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57-8,49 (м, 3H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 4,46-4,26 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,03 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,15; МС (ЭСИ+): 464,15 (M+1); МС (ЭСИ-): 462,15 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 52,48; Н, 5,20; N, 7,34; Cl, 9,29; наблюдаемое: С, 52,56; Н, 5,02; N, 7,31; Cl, 8,98.

Схема-439



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (439с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439а).

Соединение 439а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-238 из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416b) (300 мг, 0,498 ммоль) в THF (9 мл) и воде (0,8 мл), используя ацетамид (176 мг, 2,99 ммоль), палладия(II) хлорид (27 мг, 0,149 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 9:1 EtOAc/MeOH в гексанах из 0 до 60%) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439а) (214 мг, 69%) в виде грязно-белого воскоподобного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,55-7,25 (м, 8H), 7,00 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,72.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439b).

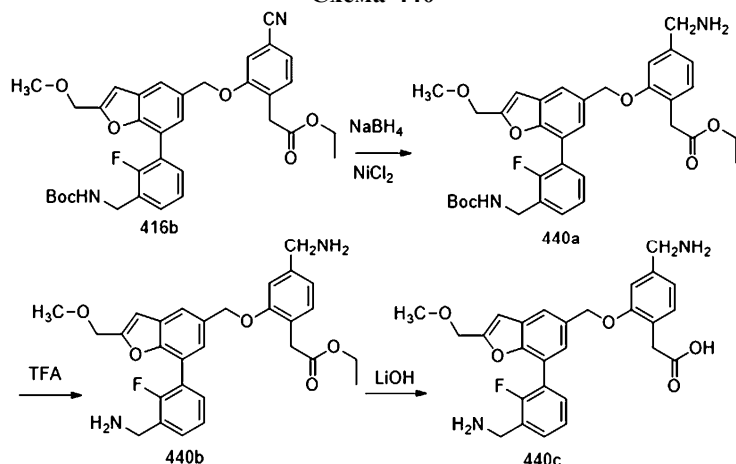
Соединение 439b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439а) (180 мг, 0,290 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,431 мл, 5,80 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 521,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (439с).

Соединение 439с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (439b) (0,29 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,099 г, 2,320 ммоль) в воде (6 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (439с) (80 мг, 56%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,29 (с, 1H), 8,45 (с, 3H), 7,99 (с, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 493,10 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6\cdot\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 55,62; Н, 5,53; N, 4,81; Cl, 6,08; наблюдаемое: С, 55,89; Н, 5,15; N, 4,72; Cl, 6,15.

Схема-440



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (440с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440а).

Соединение 440а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (416b) (400 мг, 0,664 ммоль) в метаноле (20 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (39 мг, 0,166 ммоль) и борогидрид натрия (151 мг, 3,98 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,143 мл, 1,327 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанол (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440а) (166 мг) в виде бесцветной смолы; МС (ЭСИ+): 607,30 (M+1).

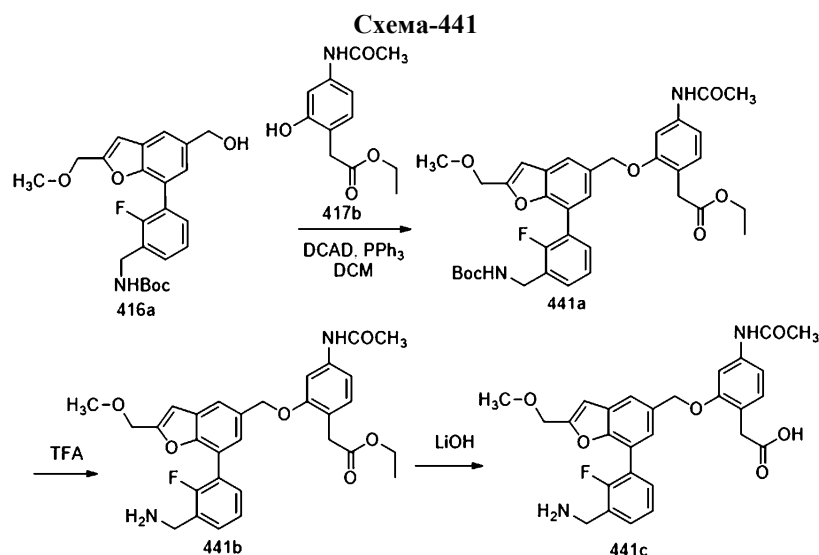
Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440b).

Соединение 440b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440а) (150 мг, 0,247 ммоль) в DCM (12 мл), используя TFA (0,367 мл, 4,94 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 507,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (440с).

Соединение 440с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (440b) (0,247 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (85 мг, 1,976 ммоль) в воде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (440с) (88 мг, 75%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (с, 6H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 2H), 7,51-7,38 (м, 3H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,70; МС (ЭСИ+): 479,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 477,20 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: С, 54,37; Н, 5,75; N, 4,70; Cl, 11,89; наблюдаемое: С, 54,24; Н, 5,70; N, 4,76; Cl, 11,94.



Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (441c).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441a).

Соединение 441a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (416a) (360 мг, 0,867 ммоль) в DCM (9 мл)/THF (3,5 мл), используя трифенилфосфин (257 мг, 0,980 ммоль), этил 2-(4-ацетидамо-2-гидрокси)фенил)ацетат (417b) (155 мг, 0,653 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 360 мг, 0,980 ммоль) в DCM (9 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 50% 9:1 этилацетата/метанол в гексанах) этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441a) (195 мг, 47%) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,27 (м, 6H), 7,10 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 657,25 (M+Na).

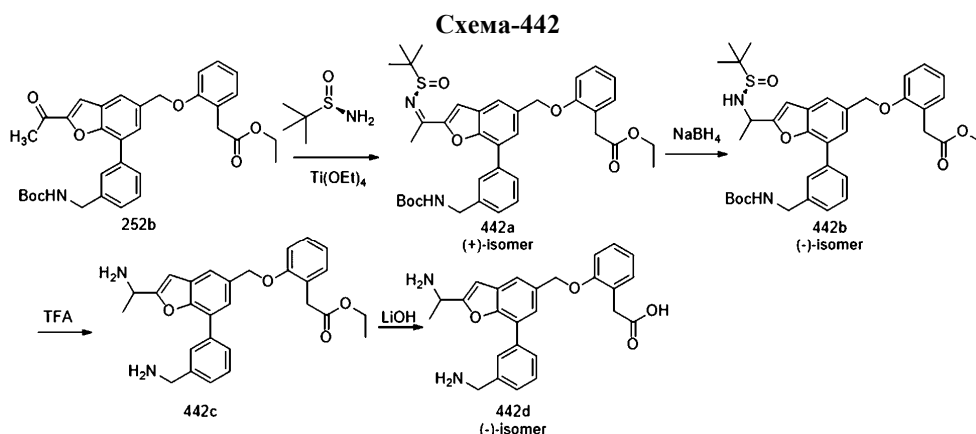
Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441b).

Соединение 441b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441a) (100 мг, 0,158 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,234 мл, 3,15 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 535,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (441c).

Соединение 441c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (441b) (0,158 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/метанол (4 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (54 мг, 1,264 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 17,5 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-ацетидамо-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (441c) (72 мг, 90%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,44 (с, 3H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,49 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,48; МС (ЭСИ+): 507,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 505,20 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₇FN₂O₆·HCl·2,5H₂O: C, 57,19; H, 5,66; N, 4,76; Cl, 6,03; наблюдаемое: C, 57,04; H, 5,22; N, 4,71; Cl, 5,89.



Получение (-)-2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (442d).

Стадия-1. Получение (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442a).

Соединение 442a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252b)

(500 мг, 0,897 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (137 мг, 1,121 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), используя тетраэтоксититан (0,376 мл, 1,793 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442a) (391 мг, 66%) в виде желтой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92-7,78 (м, 4H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,36-7,19 (м, 3H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,26 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +48,00$ (с=0,3, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442b).

Соединение 442b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258 из (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442a) (350 мг, 0,530 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл), используя боргидрид натрия (41 мг, 1,059 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 10 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)]

(-)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442b) (215 мг, 61%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,87 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 3H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,83 (м, 2H), 5,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,67-4,45 (м, 1H), 4,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,14 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 685,20 (M+Na); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = -26,67$ (с=0,06, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442c).

Соединение 442c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (-)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442b) (200 мг, 0,302 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,448 мл, 6,03 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442c), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 459,20 (M+1).

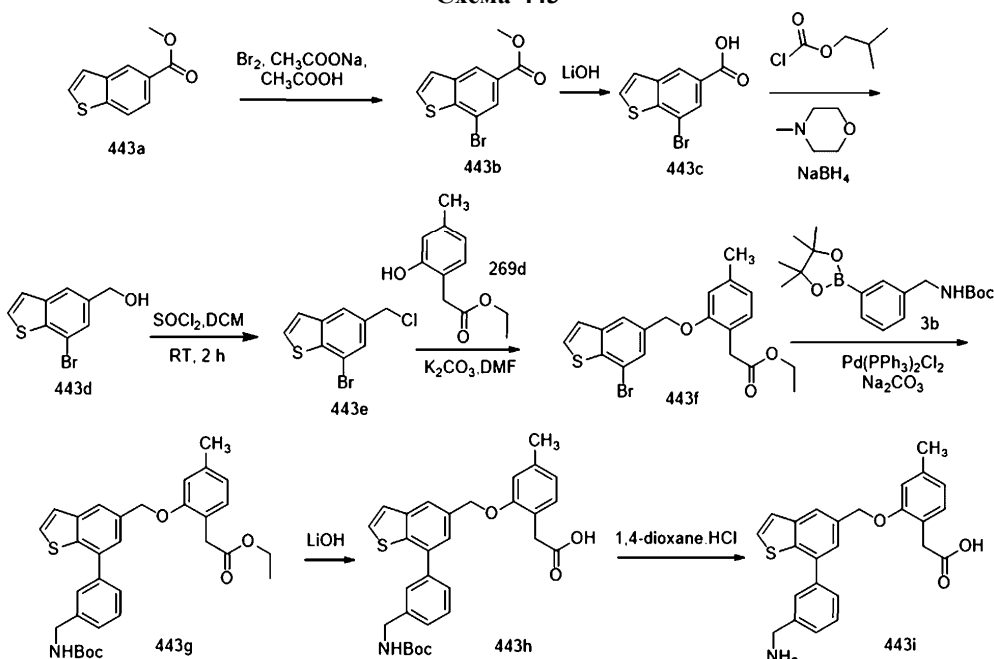
Стадия-4. Получение (-)-2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (442d).

Соединение 442d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (442c) (0,302 ммоль, из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (6 мл; 1:1), используя раствор моногидрат гидроксида

лития (0,103 г, 2,416 ммоль) в воде (6 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, 100 г, элюировали ацетонитрил в H₂O с 0,1% HCl (от 1:0 до 0:1)] (-)-2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (442d) (40 мг, 31%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96-8,70 (м, 3H), 8,52 (с, 3H), 8,27-8,11 (м, 1H), 7,99 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,82-4,65 (м, 1H), 4,23-4,08 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 429,20 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₆N₂O₄·HCl·0,5CF₃COOH·3,0H₂O: С, 56,10; Н, 5,84; N, 4,85; Cl, 6,13; наблюдаемое: С, 56,22; Н, 5,89; N, 4,61; Cl, 6,09; хиральная ВЭЖХ 89,06% ee; [метод: этанол/гептан 90:10 [0,1% DEA в гептане: 0,1% DEA в этаноле], температура: 15°C, УФ-детекция: = 242 нм; скорость потока: 1 мл/мин; время анализа: 70 мин; соединение (452d) (R_t=45,273 мин, 5,47%) соединение (442d) (R_t=51,833 мин; 94,53%); оптическое вращение [α]_D = -8,0 (с=0,05, MeOH).

Схема-443



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443i).

Стадия-1. Получение метил 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (443b).

К перемешиваемому раствору метил бензо[b]тиофен-5-карбоксилата (443a) (1,00 г, 5,20 ммоль) в AcOH (20,0 мл) добавляли при комнатной температуре ацетат натрия (1,70 г, 20,71 ммоль), Br₂ (1,66 г, 10,38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель, элюировали 1% EtOAc в н-гептане) с получением метил 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (443b) (0,80 г, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H).

Стадия-2. Получение 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (443c).

Соединение 443с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из метил 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоксилата (443b) (2,20 г, 8,11 ммоль) в THF/MeOH (6,6 мл кажд.), используя раствор LiOH (0,680 г, 16,20 ммоль) в воде (6,6 мл). Это приводило к получению после обработки 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (443c) (2,00 г, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H).

Стадия-3. Получение (7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метанола (443d).

Соединение 443d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бромбензо[b]тиофен-5-карбоновой кислоты (443c) (2,00 г, 7,77 ммоль), используя N-метилморфолин (0,868 г, 8,55 ммоль) в THF (20 мл), изобутилхлорформиат (1,168 г, 8,55 ммоль) и NaBH₄ (0,441 г, 11,65 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на

колонке (силикагель, элюировали 2-4% EtOAc в н-гептане) (7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метанола (443d) (1,10 г, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 5,40 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H).

Стадия-4. Получение 7-бром-5-(хлорметил)бензо[b]тиофена (443e).

Соединение 443e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-257 из (7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метанола (443d) (3,0 г, 12,34 ммоль) в DCM (30 мл), используя SOCl_2 (2,93 г, 24,62 ммоль), DMF (0,5 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-2% EtOAc в н-гептане) 7-бром-5-(хлорметил)бензо[b]тиофена (443e) (2,90 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15-7,92 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 1H), 7,60-7,42 (м, 1H), 4,98 (с, 2H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443f).

Соединение 443f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(хлорметил)бензо[b]тиофена (443e) (1,0 г, 3,82 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (1,85 г, 9,55 ммоль) в DMF (20 мл), используя K_2CO_3 (0,792 г, 5,73 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-3% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443f) (1,14 г, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,84-7,60 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,76-6,66 (м, 2H), 5,13 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443g).

Соединение 443g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443f) (1,0 г, 2,38 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,18 г, 3,57 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,167 г, 0,237 ммоль) и раствор Na_2CO_3 (0,756 г, 7,14 ммоль) в воде (8 мл) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 1-3% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443g) (1,0 г, 77%) в виде грязно-белого полутвердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 5H), 7,31 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,77-6,68 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,84 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443h).

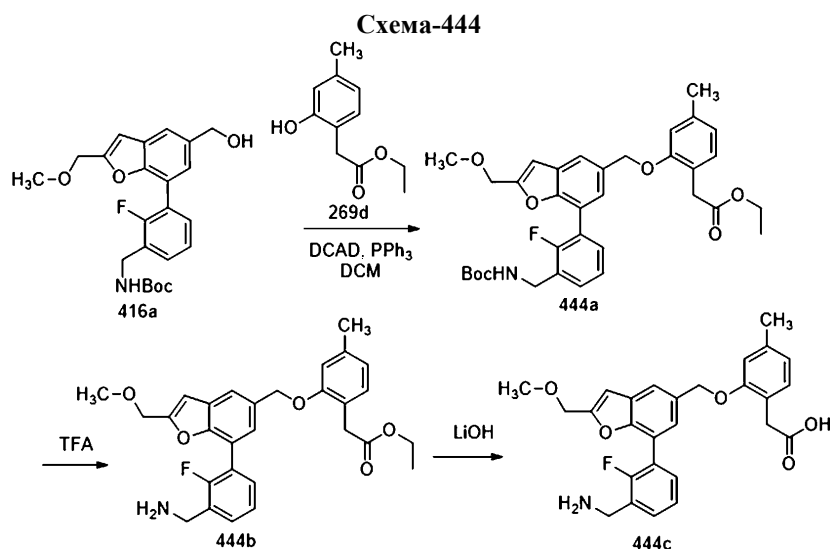
Соединение 443h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (443g) (0,9 г, 1,64 ммоль) в MeOH/THF (4,5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,173 г, 4,12 ммоль) в воде (4,5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443h) (0,7 г, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,57-7,41 (м, 5H), 7,31 (т, J=4,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадия-8. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443i).

Соединение 443i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443h) (0,7 г, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл), используя раствор 1,4-диоксан.HCl (28%, 3,5 мл) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (443i) (22 мг), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,67-7,49 (м, 4H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,27 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 418,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 416,10 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (444c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444a).

Соединение 444a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (416a) (513 мг, 1,236 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (405 мг, 1,545 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (200 мг, 1,03 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 567 мг, 1,545 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали гексанам/этилацетатом (от 1:0 до 3:1 до 1:1)] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444a) (413 мг, 68%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56-7,27 (м, 5H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,96 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,01; МС (ЭСИ+): 614,20 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444b).

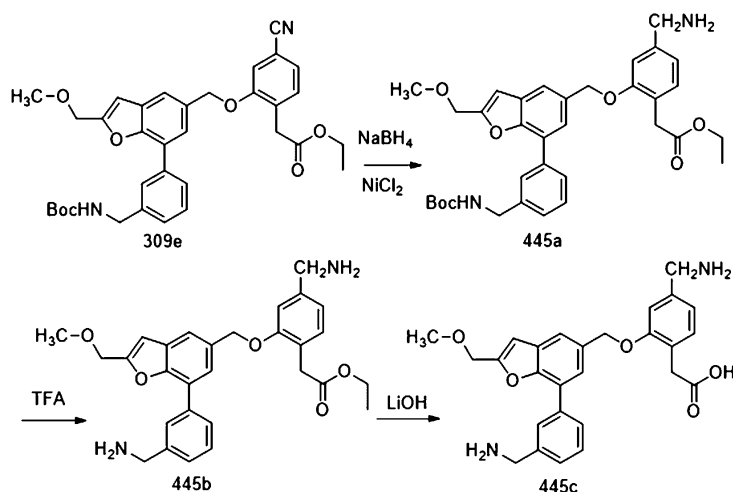
Соединение 444b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444a) (395 мг, 0,668 ммоль) в DCM (20 мл), используя TFA (0,992 мл, 13,35 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 492,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (444c).

Соединение 444c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (444b) (0,668 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/метанол (10 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,229 г, 5,34 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (444c) (165 мг, 53%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 3H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (тд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,73; МС (ЭСИ+): 464,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 462,20 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₆FNO₅·HCl·H₂O: С, 62,61; Н, 5,64; N, 2,70; Cl, 6,84; наблюдаемое: С, 62,31; Н, 5,53; N, 2,86; Cl, 7,08.

Схема-445



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (445с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445а).

Соединение 445а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (309е) (300 мг, 0,513 ммоль) в метаноле (15 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (31 мг, 0,128 ммоль) и борогидрид натрия (116 мг, 3,08 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,111 мл, 1,026 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445а) (117 мг); МС (ЭСИ+): 589,30 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445b).

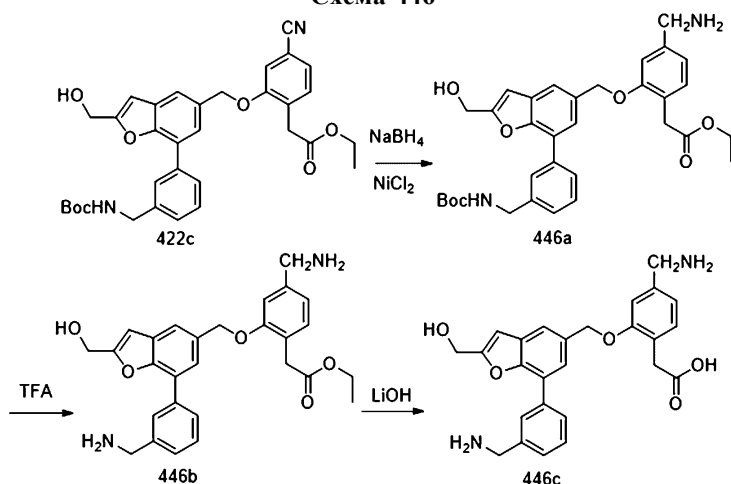
Соединение 445b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445а) (110 мг, 0,187 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,278 мл, 3,74 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 489,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (445с).

Соединение 445с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (445b) (0,187 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,064 г, 1,496 ммоль) в воде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (445с) (53 мг, 24% за три стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 6H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,93 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,33 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 461,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 460,20 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₈N₂O₅·2,0HCl·2,6H₂O: С, 55,88; Н, 6,11; N, 4,83; Cl, 12,22; наблюдаемое: С, 55,84; Н, 5,84; N, 4,79; Cl, 12,00.

Схема-446



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (446с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446а).

Соединение 446а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (422с) (320 мг, 0,561 ммоль) в метаноле (15 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (33 мг, 0,140 ммоль) и борогидрид натрия (127 мг, 3,36 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,111 мл, 1,026 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанол (от 1:0 до 19:1)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446а) (84 мг) в виде бесцветной смолы.

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446б).

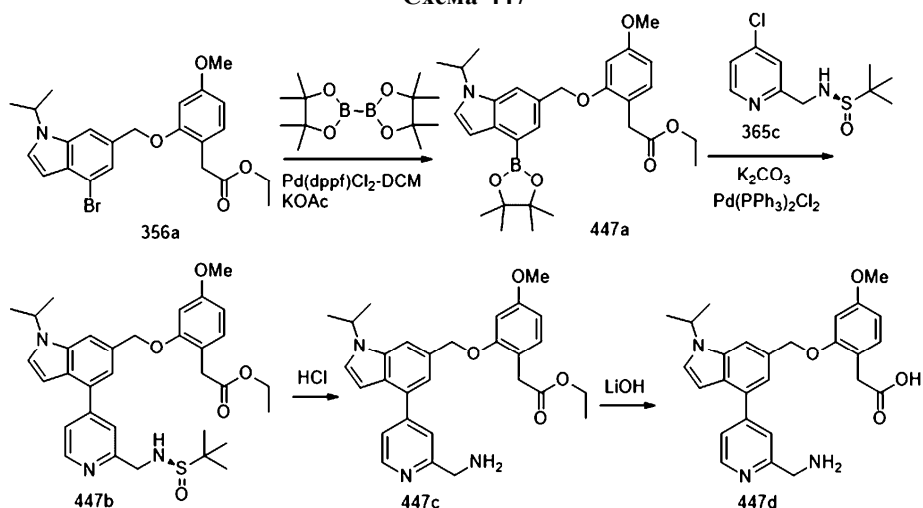
Соединение 446б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446а) (80 мг, 0,139 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,207 мл, 2,78 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446б), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-3. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (446с).

Соединение 446с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (446б) (0,139 ммоль, из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,048 г, 1,112 ммоль) в воде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (446с) (32 мг, 52%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 8,44 (с, 6H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,95 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,56 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,62 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 447,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 445,10 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₆N₂O₅·2HCl·1,5H₂O: С, 57,15; Н, 5,72; N, 5,13; Cl, 12,98; наблюдаемое: С, 57,12; Н, 5,44; N, 5,13; Cl, 12,74.

Схема-447



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (447d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447a).

Соединение 447a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (356a) (0,85 г, 1,85 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,70 г, 2,77 ммоль), ацетат калия (0,54 г, 5,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,23 г, 0,28 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/метанол (9:1) в гексанах от 0% до 10%] этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447a) (0,7 г, 75% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=3,1, 0,7 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,76 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,45 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,32 (с, 12H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 508,2 (M+1); 530,2 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447b).

Соединение 447b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447a) (350 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (204 мг, 0,83 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (73 мг, 0,10 ммоль) и раствор K₂CO₃ (286 мг, 2,07 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447b) (300 мг, 74% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 592,3 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447с).

Соединение 447с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447b) (300 мг, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,380 мл, 1,52 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Очисткой посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-70%] получали этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (447с) (170 мг, 69% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 488,3 (M+1).

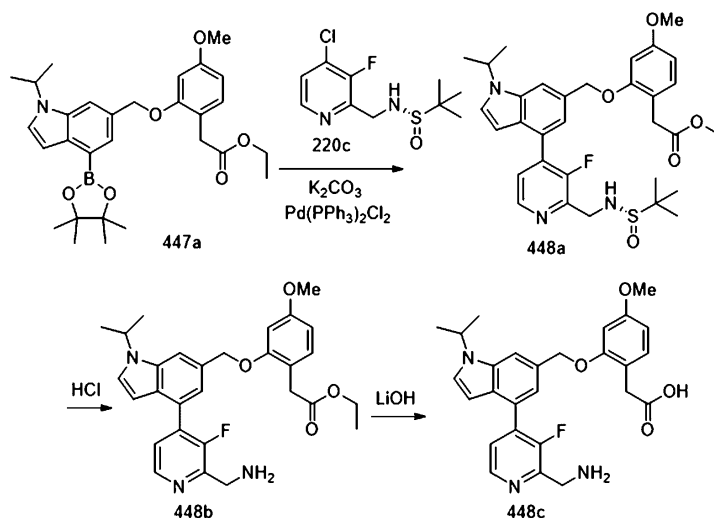
Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (447d).

Соединение 447d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447с) (170 мг, 0,35 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (117 мг, 2,79 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-

(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (447d) (105 мг, 66% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,72 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 6,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,83 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 460,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 458,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 67,91; Н, 6,54; N, 8,80; обнаруж.: С, 68,04; Н, 6,46; N, 8,80.

Схема-448



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (448с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (448а).

Соединение 448а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (447а) (350 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (219 мг, 0,83 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (73 мг, 0,10 ммоль) и раствор K_2CO_3 (286 мг, 2,07 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (448а) (300 мг, 71% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 610,3 (M+1); 622,3 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (448б).

Соединение 448б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (448а) (300 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл), используя HCl (4 M в диоксане; 0,37 мл, 1,48 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Очистка посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-70%] дала этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (448б) (240 мг, 96% выход) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,36 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,82 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,91-3,86 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 506,2 (M+1).

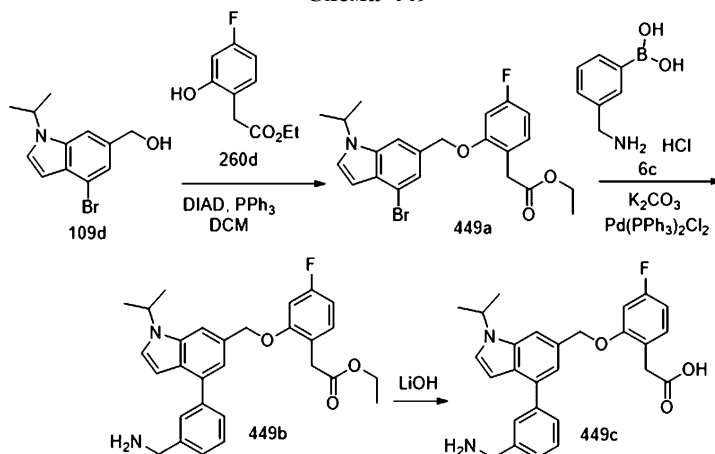
Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (448с).

Соединение 448с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (448б) (170 мг, 0,35 ммоль) в MeOH/THF (4 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (159 мг, 3,80 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-4-

метоксифенил)уксусной кислоты (448с) (135 мг, 60% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 6,37 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,82 (г, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -130,79; МС (ЭСИ+): 478,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 476,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 66,65; Н, 6,01; N, 8,64; обнаруж.: С, 66,45; Н, 5,96; N, 8,57.

Схема-449



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (449с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449а).

Соединение 449а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d) (1,56 г, 5,82 ммоль) в THF, используя трифенилфосфин (1,68 г, 6,40 ммоль), этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (260d) (1,27 г, 6,40 ммоль) и DIAD (1,24 мл, 6,40 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали EtOAc/метанол (9:1) в гексане от 0% до 30%] этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449а) (1 г, 38% выход) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,63 (м, 2H), 7,28 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,4, 6,9$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=11,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,73 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=3,3, 0,8$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,75 (г, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,02 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 449,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 447,0 (M-1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449b).

Соединение 449b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449а) (150 мг, 0,34 ммоль) в диксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (82 мг, 0,44 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (35,2 мг, 0,05 ммоль) и раствор K_2CO_3 (139 мг, 1,00 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449b) (110 мг, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (с, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,48 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,3, 6,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,72 (тд, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,80 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 475,2 (M+1).

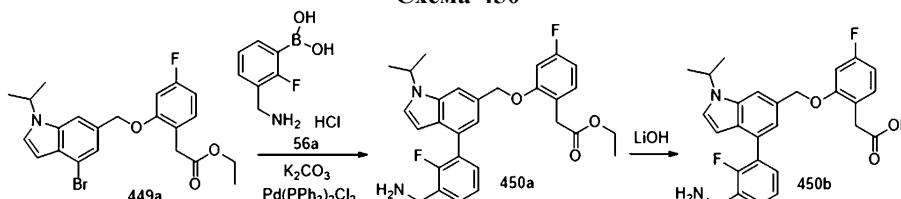
Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (449с).

Соединение 449с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449b) (110 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (78 мг, 1,85 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (449с) (70

мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,76 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,29 (дт, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,3, 7,1$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=11,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,66-6,55 (м, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,81 (гепт, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,50 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115,20; МС (ЭСИ-): 445,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 71,19; Н, 6,20; N, 6,15; обнаруж.: С, 71,04; Н, 6,29; N, 6,12.

Схема-450



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (450b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (450a).

Соединение 450a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449a) (150 мг, 0,34 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (89 мг, 0,44 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (35 мг, 0,05 ммоль) и раствор K_2CO_3 (139 мг, 1,00 ммоль) в воде (1,0 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (450a) (130 мг, 79% выход) в виде желтого сиропа;

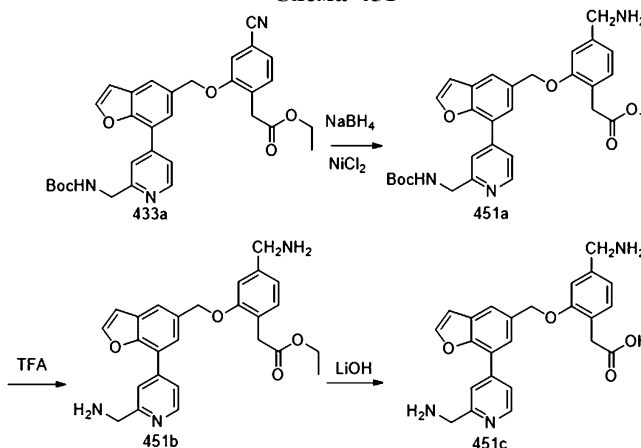
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,60-7,57 (м, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,37 (тд, $J=7,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,10 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,72 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,31-6,26 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,80 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,89 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,49 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,71, 122,60; МС (ЭСИ+): 493,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (450b).

Соединение 450b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (450a) (130 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (4 мл), THF (4 мл), используя раствор гидроксида лития (89 мг, 2,11 ммоль) в воде (1 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде от 0% до 100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (450b) (105 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,66 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 3H), 6,98 (дд, $J=11,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,68 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J=3,3, 1,9$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,81 (г, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,48 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -113,77, 121,06; МС (ЭСИ+): 465,2 (M+1); МС (ЭСИ-): 463,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: С, 69,14; Н, 5,70; N, 5,97; обнаруж.: С, 69,33; Н, 5,66; N, 5,67.

Схема-451



Получение 2-(4-(аминометил)-2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (451с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451а).

Соединение 451а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (433а) (350 мг, 0,646 ммоль) в метаноле (20 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (38 мг, 0,162 ммоль) и борогидрид натрия (147 мг, 3,88 ммоль), используя для гашения N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,140 мл, 1,292 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанолом (от 1:0 до 4:1)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451а) (83 мг) в виде бесцветной смолы.

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451b).

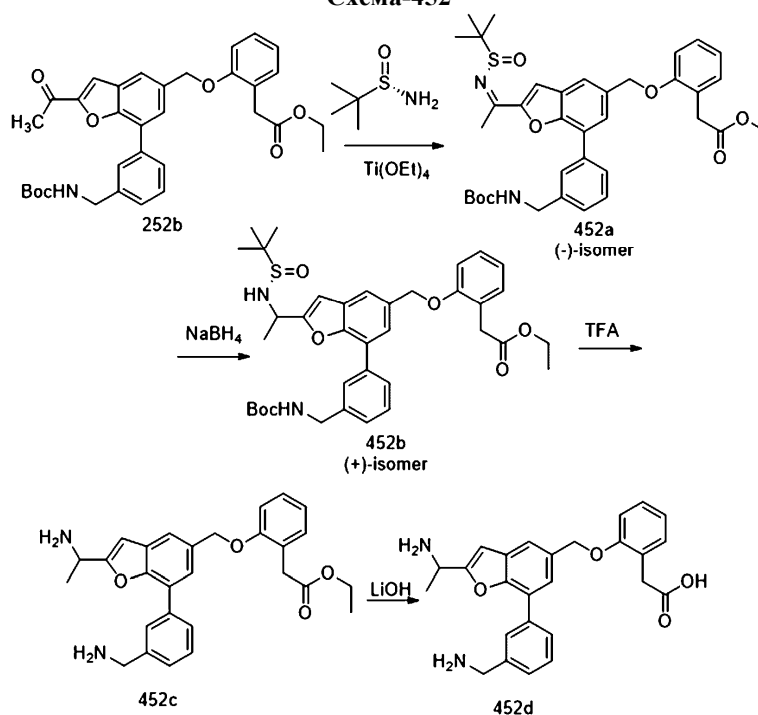
Соединение 451b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451а) (83 мг, 0,152 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,226 мл, 3,04 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 22 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 446,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (451с).

Соединение 451с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (451b) (0,068 г, 0,152 ммоль) в THF/MeOH (4 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,052 г, 1,216 ммоль) в воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (451с) (38 мг, 14% за 3 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,51 (2s, 6H), 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 8,02 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,93-7,82 (м, 2H), 7,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 416,10 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₃N₃O₄·2,75HCl·3H₂O: C, 50,41; H, 5,60; N, 7,35; Cl, 17,05; наблюдаемое: C, 50,07; H, 5,53; N, 7,22; Cl, 17,01.

Схема-452



Получение 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (452d).

Стадия-1. Получение (-)-(S,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452a).

Соединение 452a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-258, из этил 2-(2-((2-ацетил-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (252b) (500 мг, 0,897 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (136 мг, 1,121 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), используя тетраэтоксититан (0,376 мл, 1,793 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] (-)-(S,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452a) (319 мг, 64%) в виде желтой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92-7,74 (м, 5H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,34-7,20 (м, 3H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,26 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); оптическое вращение [α]_D = -45,13 (с=0,195, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452b).

Соединение 452b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-258 из (-)-(S,Z)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452a) (300 мг, 0,454 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), используя боргидрид натрия (35 мг, 0,908 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] (+)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452b) (160 мг, 53%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,21 (дд, J=6,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 2H), 5,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,64-4,48 (м, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,14 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); оптическое вращение [α]_D = +14,4 (с=0,125, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452c).

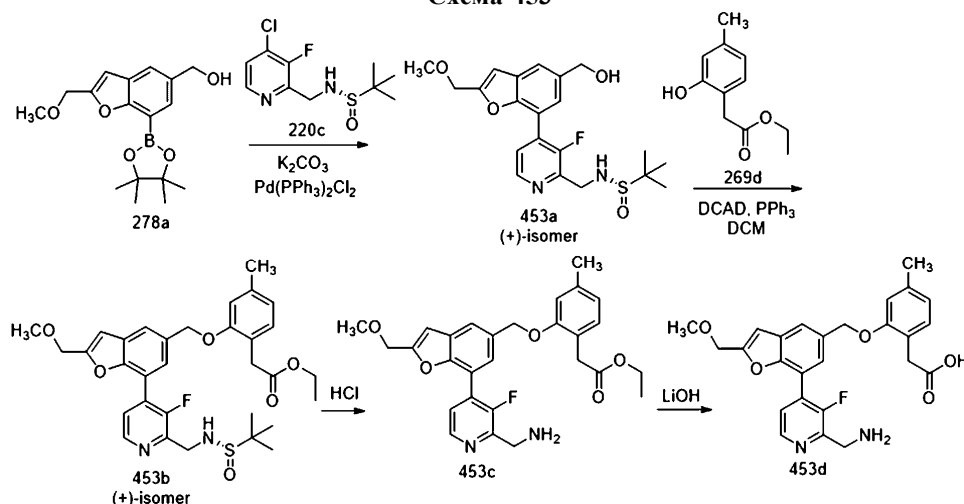
Соединение 452c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (+)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452b) (150 мг, 0,226 ммоль) в DCM (12 мл), используя TFA (0,336 мл, 4,53 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452c), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 459,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (452d).

Соединение 452d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (452c) (0,226 ммоль, из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (77 мг, 1,808 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, 100 г, элюировали MeCN в H₂O с 0,1% HCl (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((2-(1-аминоэтил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (452d) (20 мг, 21%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,92-8,82 (м, 3H), 8,66-8,48 (м, 3H), 8,22-8,19 (м, 1H), 7,98 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,86-4,61 (м, 1H), 4,27-4,06 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 429,15 (M-1).

Схема-453



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (453d).

Стадия-1. Получение (+)-S-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (453a).

Соединение 453a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (278a) (1,5 г, 4,71 ммоль) в диоксане (25 мл), используя (+)-S-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (1,248 г, 4,71 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,496 г, 0,707 ммоль) и раствор K_2CO_3 (1,955 г, 14,14 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере аргона при $100^\circ C$ в течение 18 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:2)] (+)-S-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (453a) (517 мг, 26%) в виде коричневой смолы;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,50 (д, $J=4,9$, 0,7 Гц, 1H), 7,71-7,69 (м, 1H), 7,63 (д, $J=5,6$, 4,9 Гц, 1H), 7,39 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,83 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,31 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,40 (д, $J=5,8$, 2,1 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,11 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,27; МС (ЭСИ+): 421,10 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +35,56$ (с=0,045, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-S-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453b).

Соединение 453b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-S-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (453a) (476 мг, 1,133 ммоль) в DCM (10 мл), используя трифенилфосфин (405 мг, 1,545 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (200 мг, 1,030 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 567 мг, 1,545 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] (+)-S-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453b) (215 мг, 35%) в виде бесцветной смолы;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,52 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,84 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,43-4,39 (м, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -128,11; МС (ЭСИ+): 597,20 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +34,78$ (с=0,115, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453c).

Соединение 453c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-S-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453b) (205 мг, 0,344 ммоль) в THF (7 мл), используя HCl (3 М водн.; 0,344 мл, 1,031 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453c), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 493,20 (M+1).

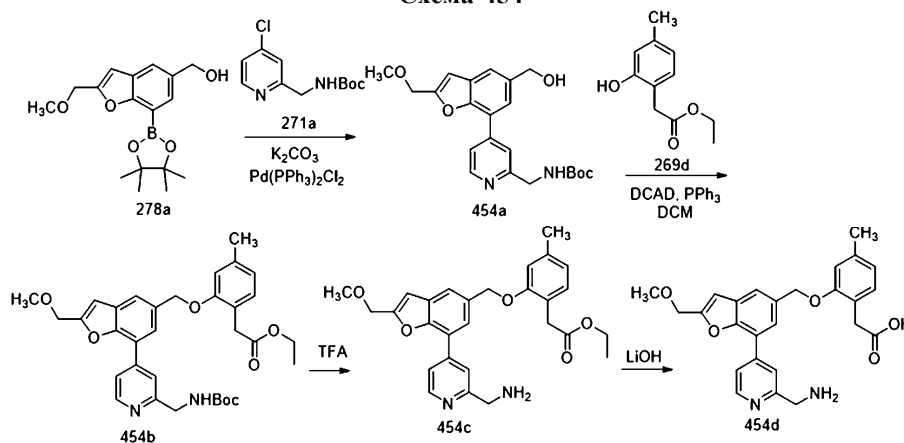
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-

5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (453d).

Соединение 453d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (453с) (0,344 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH (7 мл), THF (7 мл), используя раствор гидроксида лития (0,118 г, 2,75 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (453d) (81 мг, 51%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,60-8,53 (м, 3H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,42-4,32 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,62; МС (ЭСИ+): 465,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 463,10 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₅FN₂O₅·1,25HCl·1,75H₂O: C, 57,66; H, 5,54; N, 5,17; Cl, 8,18; наблюдаемое: C, 57,68; H, 5,40; N, 5,12; Cl, 8,19.

Схема-454



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (454d).

Стадия-1. Получение трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (454a).

Соединение 454a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (278a) (1241 мг, 3,90 ммоль) в диоксане (20 мл), используя трет-бутил ((4-хлорпиридин-2-ил)метил)карбамат (271a) (885 мг, 3,65 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (384 мг, 0,547 ммоль) и раствор K₂CO₃ (1512 мг, 10,94 ммоль) в воде (2,4 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 18 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (454a) (941 мг) в виде коричневой смолы; МС (ЭСИ+): 399,20 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454b).

Соединение 454b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил ((4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (454a) (900 мг, 2,259 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (889 мг, 3,39 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (570 мг, 2,94 ммоль) и (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1244 мг, 3,39 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454b) (374 мг, 19% за две стадии) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,85-7,52 (м, 4H), 7,45 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,33 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,20 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454с).

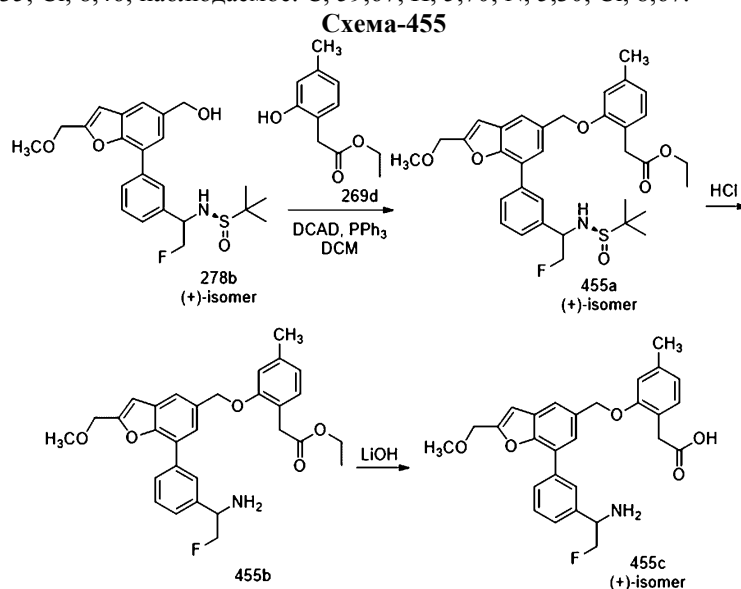
Соединение 454с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-

(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454b) (360 мг, 0,626 ммоль) в DCM (25 мл), используя TFA (0,931 мл, 12,53 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454с), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 475,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (454d).

Соединение 454d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (454с) (0,626 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH (10 мл), THF (10 мл), используя раствор гидроксида лития (214 мг, 5,01 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (454d) (161 мг, 58%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 3H), 8,06-8,04 (м, 1H), 7,99 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,41-4,20 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 447,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 445,20 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₆N₂O₅·1,25HCl·1,75H₂O: C, 59,64; H, 5,92; N, 5,35; Cl, 8,46; наблюдаемое: C, 59,67; H, 5,70; N, 5,30; Cl, 8,67.



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (455с).

Стадия-1. Получение (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455а).

Соединение 455а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-((R)-N-(2-фтор-1-(3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (278b) (1,0 г, 2,307 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (0,907 г, 3,46 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (269d) (0,582 г, 3,00 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,270 г, 3,46 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах (от 1:0 до 1:1)] (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455а) (556 мг, 40%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (с, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 6,02 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,78-4,46 (м, 5H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,14 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -217,17; МС (ЭСИ+): 632,30 (M+Na); оптическое вращение [α]_D = +4,66 (с=0,815, MeOH).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455b).

К перемешиваемому раствору (+)-этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-

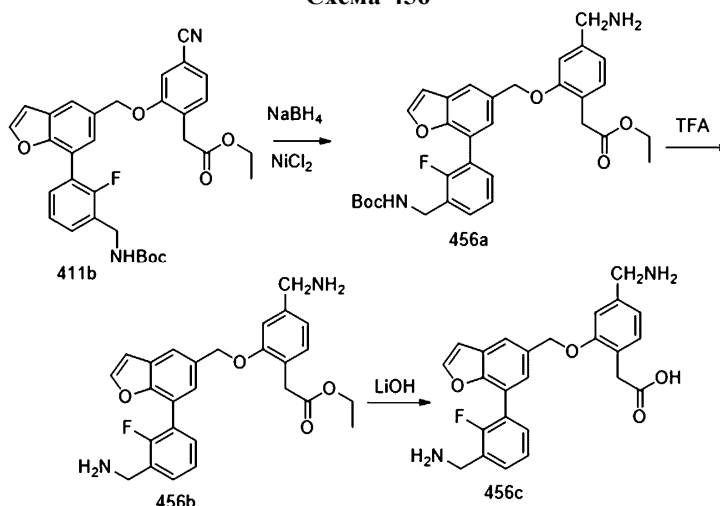
фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455a) (470 мг, 0,771 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 3N водн. HCl (0,771 мл, 2,312 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455b), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 506,20 (M+1).

Стадия-3. Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (455c).

Соединение 455c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (455b) (0,771 ммоль; из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (10 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,264 г, 6,17 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (455c) (168 мг, 57%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (тд, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 3H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,72 (ддд, J=7,5, 1,6, 0,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,99-4,72 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -222,70; МС (ЭСИ+): 478,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 476,20 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_5 \cdot 0,95\text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 61,86; Н, 6,02; N, 2,58; Cl, 6,19; наблюдаемое: С, 61,91; Н, 5,71; N, 2,53; Cl, 6,07; оптическое вращение $[\alpha]_D = +14,58$ (с=0,48, MeOH).

Схема-456



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (456c).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456a).

Соединение 456a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (411b) (310 мг, 0,555 ммоль) в метаноле, используя гексагидрат хлорида никеля(II) (33 мг, 0,139 ммоль) и борогидрид натрия (126 мг, 3,33 ммоль), используя для гашения 1Н-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,12 мл, 1,110 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанол (от 1:0 до 4:1)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456a) (141 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 563,30 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456b).

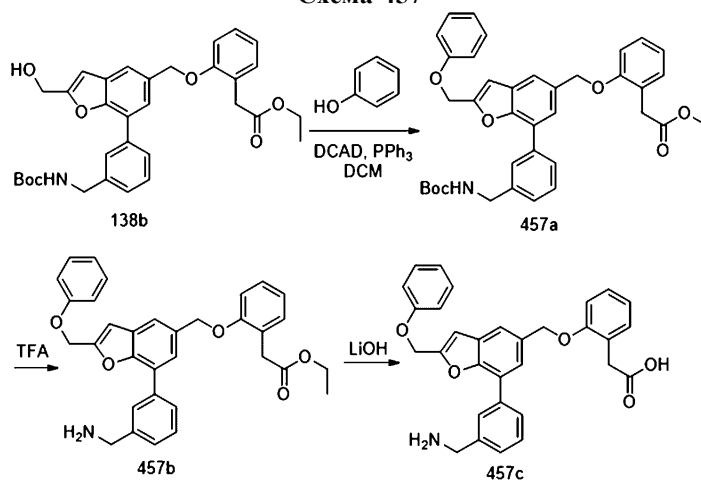
Соединение 456b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456a) (135 мг, 0,240 ммоль) в DCM (8 мл), используя TFA (0,356 мл, 4,80 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456b), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 463,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (456с).

Соединение 456с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (456b) (0,111 г, 0,240 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,082 г, 1,920 ммоль) в воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (456с) (69 мг, 30% за 3 стадии), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H), 8,57 (с, 3H), 8,50 (с, 3H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,64 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,04-6,98 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 435,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 433,20 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃FN₂O₄·2HCl·1,25H₂O: С, 56,66; Н, 5,23; N, 5,29; Cl, 13,38; наблюдаемое: С, 56,69; Н, 4,98; N, 5,16; Cl, 12,84.

Схема-457



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (457с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457а).

Соединение 457а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (138b) (300 мг, 0,550 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (216 мг, 0,825 ммоль), фенол (67,3 мг, 0,715 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 303 мг, 0,825 ммоль) в DCM (8 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали этилацетатом в гексанах (от 1:0 до 3:1)] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457а) (202 мг, 59%) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75-7,67 (м, 3H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,35-7,19 (м, 5H), 7,13-7,05 (м, 4H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457b).

Соединение 457b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457а) (190 мг, 0,306 ммоль) в DCM (15 мл), используя TFA (0,454 мл, 6,11 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457b), который использовали как есть на следующей стадии; МС (ЭСИ+): 522,20 (M+1).

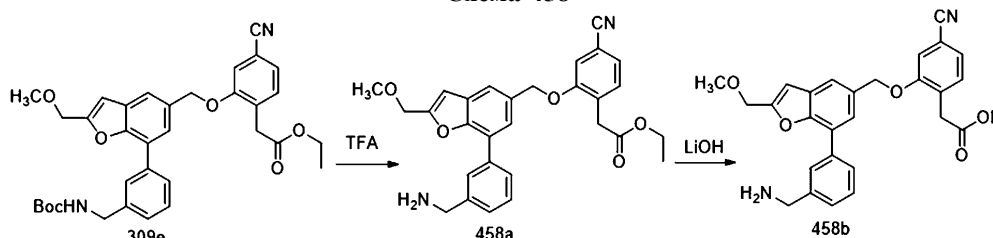
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (457с).

Соединение 457с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (457b) (0,306 ммоль; из предыдущей стадии-2) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (105 мг, 2,448 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки по-

средством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(феноксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (457с) (20 мг, 13%), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,38 (с, 3H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,91 (дт, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,22 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 494,15 (M+1); МС (ЭСИ-): 492,20 (M-1).

Схема-458



Получение 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (458b).

Стадия-1. Получение этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (458a).

Соединение 458a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (309e) (0,250 г, 0,427 ммоль) в DCM (7,5 мл), используя TFA (7,5 мл). Это приводило к получению после обработки этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (458a) (0,1 г, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества;

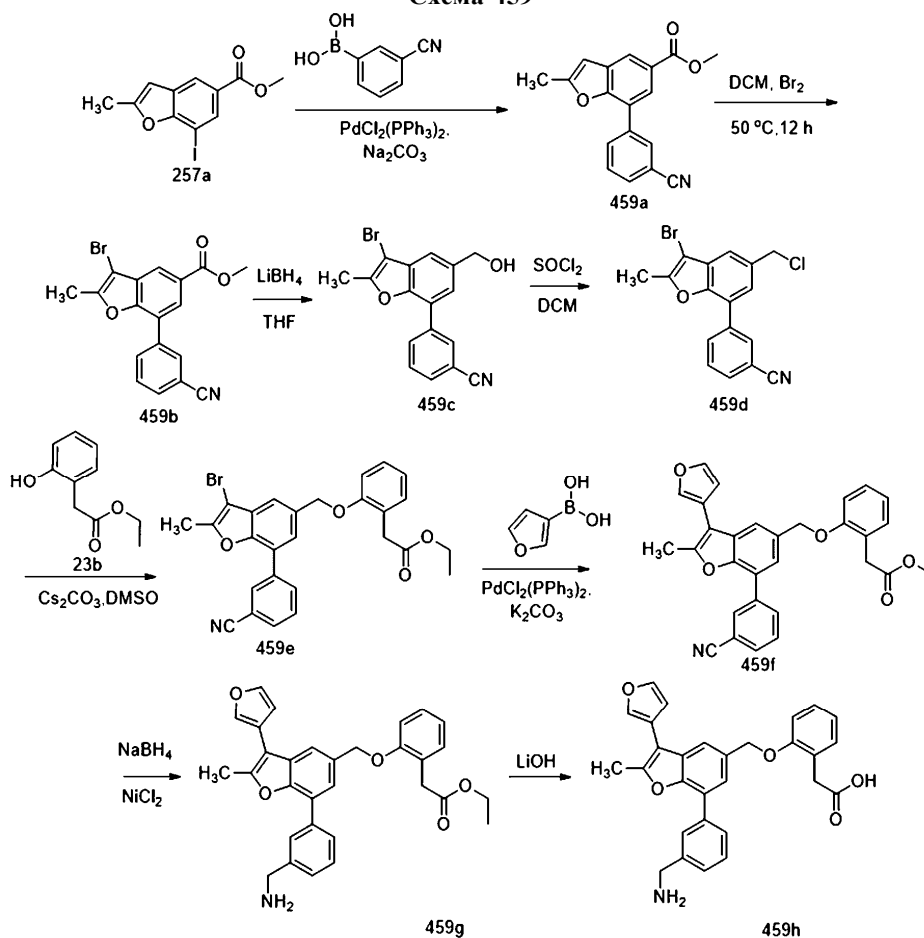
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91-7,80 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,46 (дд, $J=12,7, 5,6$ Гц, 3H), 7,02 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,92 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2. Получение 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (458b).

Соединение 458b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (458a) (0,1 г, 0,206 ммоль) в THF/MeOH (7,5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (0,0173 г, 0,412 ммоль) в воде (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки 2-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (458b) (0,015 г, 17%), соль HCl, в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,33 (с, 3H).

Схема-459



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (459h).

Стадия-1. Получение метил 7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459a).

Соединение 459a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из метил 7-иодо-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (257a) (10 г, 31,63 ммоль) в ацетонитриле (60 мл), используя (3-цианофенил)бороновую кислоту (5,57 г, 37,96 ммоль), раствор Na₂CO₃ (310,5 г, 94,90 ммоль) в воде (20,0 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,44 г, 6,32 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 40% этилацетата в н-гептане) метил 7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459a) (6,0 г, 65%) в виде масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34-8,27 (м, 1H), 8,24-8,19 (м, 2H), 8,04 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 1H), 6,91-6,74 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).

Стадия-2. Получение метил 3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459b).

Соединение 459b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-425 из метил 7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459a) (1,0 г, 3,43 ммоль) в DCM (30 мл), используя Br₂ (540 мг, 3,43 ммоль) при нагревании при 50°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 0 до 40% этилацетата в н-гептане) метил 3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459b) (1,2 г, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,16-8,05 (м, 3H), 7,99 (дд, J=7,8, 1,9, 1,3 Гц, 1H), 7,65 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=7,7, 0,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

Стадия-3. Получение 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459c).

Соединение 459c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-76 из метил 3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-карбоксилата (459b) (1,0 г, 2,70 ммоль) в THF (30 мл), используя LiBH₄ (0,472 г, 21,60 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали 40% EtOAc в н-гептане] 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459c) (0,6 г, 65%) в виде грязно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30-8,23 (м, 1H), 8,25-8,12 (м, 1H), 7,91 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=7,8, 0,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,37 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,6 Гц,

2H), 2,50 (с, 3H).

Стадия-4. Получение 3-(3-бром-5-(хлорметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459d).

Соединение 459d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-257 из 3-(3-бром-5-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459с) (3,2 г, 9,35 ммоль) в DCM (64 мл), используя SOCl_2 (2,22 г, 18,70 ммоль) и перемешивали реакцию при 0°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 10% EtOAc в н-гептане) 3-(3-бром-5-(хлорметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459d) (3,2 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33-8,26 (м, 1H), 8,26-8,16 (м, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,83-7,71 (м, 2H), 7,63-7,56 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459е).

Соединение 459е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-257, из 3-(3-бром-5-(хлорметил)-2-метилбензофуран-7-ил)бензонитрила (459d) (3,2 г, 8,87 ммоль), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (1,59 г, 8,87 ммоль) в DMF (32 мл), используя Cs_2CO_3 (2,89 г, 8,87 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали 20% EtOAc в н-гептане) этил 2-(2-((3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459е) (3,2 г, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,23 (дт, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,93 (дт, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,96 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-цианофенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459f).

Соединение 459f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-((3-бром-7-(3-цианофенил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459е) (504 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), используя фуран-3-илбороновую кислоту (168 мг, 1,500 ммоль), раствор K_2CO_3 (415 мг, 3,00 ммоль) в воде (20,0 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (140 мг, 0,2 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетата (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-цианофенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459f) (368 мг, 75%) в виде желтой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35-8,31 (м, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,78 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,30-7,17 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,88 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 0,94 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия-7. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459g).

Соединение 459g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-256, из этил 2-(2-((7-(3-цианофенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459f) (350 мг, 0,712 ммоль) в метаноле (20 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (42 мг, 0,178 ммоль) и борогидрид натрия (162 мг, 4,27 ммоль), используя для гашения $\text{N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин}$ (0,154 мл, 1,424 ммоль).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанолом (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459g) (31 мг) в виде светло-желтого твердого вещества; МС (ЭСИ+): 496,20 (M+1).

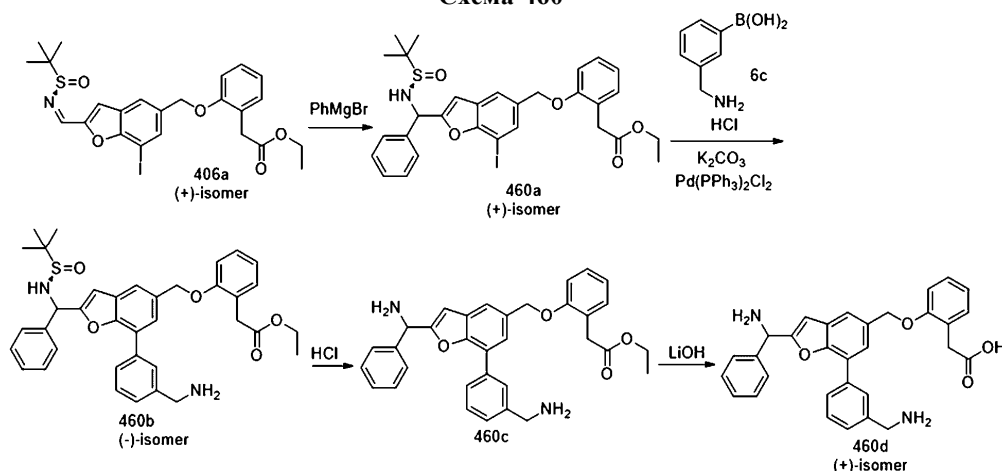
Стадия-8. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (459h).

Соединение 459h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (459g) (29 мг, 0,059 ммоль) в THF/метанол (3 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (15 мг, 0,351 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 17 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(фуран-3-ил)-2-метилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (459h) (12 мг, 44%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (с, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,89 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,66-7,50 (м, 3H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,60 (с, 3H); МС

(ЭСИ+): 468,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 466,10 (M-1).

Схема-460



Получение (+)-2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (460d).

Стадия-1. Получение (+)-этил 2-(2-((2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460а).

К раствору (+)-(R,Z)-этил 2-(2-((2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (406а) (1,4 г, 2,467 ммоль) в толуоле (30 мл), охлажденному до -8°C добавляли фенилмагнийбромид (2,467 мл, 2,467 ммоль), перемешивали при -8°C в течение 2 ч и оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH_4Cl (60 мл), водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (120 мл). Органический слой промывали соевым раствором (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 1:1)] с получением (+)-этил 2-(2-((2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460а) (717 мг, 45%) в виде бесцветной смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,44-7,29 (м, 3H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,18 (с, 9H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 646,10 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = +5,52$ ($c=0,905$, MeOH).

Стадия-2. Получение (-)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460b).

Соединение 460b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (+)-этил 2-(2-((2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460а) (480 мг, 0,744 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (209 мг, 1,115 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (104 мг, 0,149 ммоль) и раствор K_2CO_3 (308 мг, 2,231 ммоль) в воде (2 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали хлороформом/метанолом (от 1:0 до 9:1)] (-)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460b) (301 мг, 65%) в виде бесцветной смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,79 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,61 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,55 (дт, $J=5,6, 1,7$ Гц, 3H), 7,47-7,18 (м, 7H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,89 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,91 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,15 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 625,30 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}} = -12,17$ ($c=0,115$, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460с).

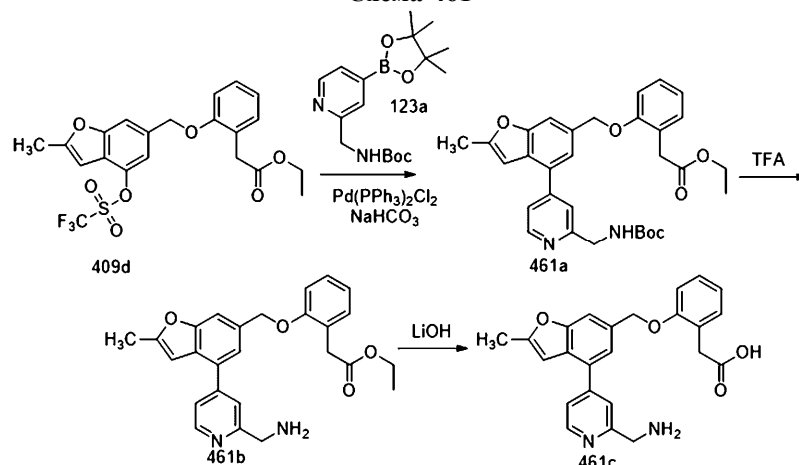
Соединение 460с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-10 схемы-257, из (-)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)(фенил)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460b) (280 мг, 0,448 ммоль) в THF (5 мл), используя 3N водн. HCl (0,448 мл, 1,344 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460с), который использовали как есть на следующей стадии.

Стадия-4. Получение (+)-2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (460d).

Соединение 460d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (460c) (0,448 ммоль, из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (123 мг, 2,87 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] (+)-2-(2-((2-(амино(фенил)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (460d) в виде твердого вещества белого цвета (129 мг, 59%), соли HCl;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,60 (с, 3H), 8,66 (с, 3H), 8,18 (с, 1H), 7,98-7,87 (м, 1H), 7,79-7,67 (м, 4H), 7,56 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,52-7,39 (м, 3H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,89 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ЭСИ-): 491,20 (M-1); расчет анализа для C₃₁H₂₈N₂O₄·2HCl·H₂O: C, 63,81; H, 5,53; N, 4,80; Cl, 12,15; наблюдаемое: C, 63,89; H, 5,29; N, 4,71; Cl, 12,02; оптическое вращение [α]_D = +16,07 (с=0,56, MeOH).

Схема-461



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (461c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461a).

Соединение 461a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (409d) (515 мг, 1,090 ммоль) в диоксане (10 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (123a) (546 мг, 1,635 ммоль), раствор бикарбоната натрия (275 мг, 3,27 ммоль) в воде (1 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (230 мг, 0,327 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3,5 ч. Это приводило к получению после обработки и двойной очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% метанол в DCM), (силикагель, 24 г, элюировали 0-50%, этилацетатом в гексанах) этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461a) (404 мг, 70% выход) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (дд, J=5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,49 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,77-6,74 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,31 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,48 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 531,30 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461b).

Соединение 461b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461a) (390 мг, 0,735 ммоль) в DCM (25 мл), используя TFA (0,566 мл, 7,35 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель(12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 10%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461b) (290 мг, 92% выход) в виде прозрачного масла;

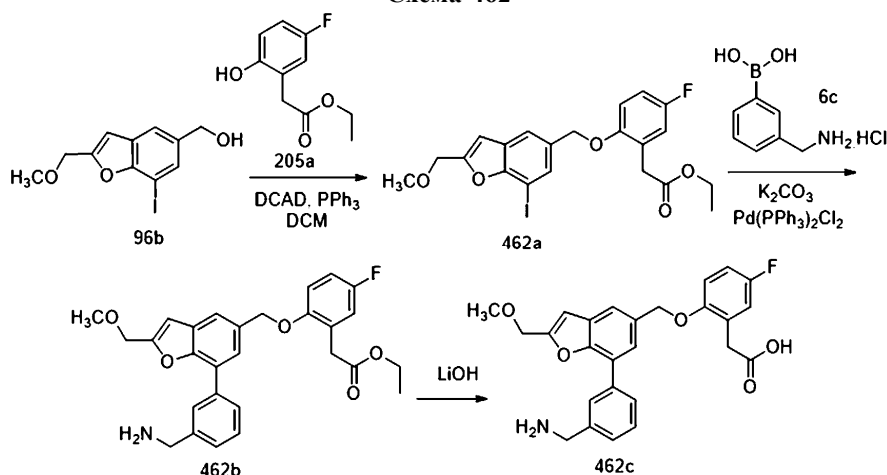
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,87 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 431,15 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (461c).

Соединение 461с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (461b) (280 мг, 0,650 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (109 мг, 2,60 ммоль) в воде (8 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка C-18, 50 г, элюировали от 0 до 100% ацетонитрила в 0,1% HCl/воде) 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (461с) (125 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 3H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,94 (т, J=1,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,36-4,21 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,50 (с, 3H); Расчет анализа для C₂₄H₂₂N₂O₄·1,75HCl·H₂O: C, 59,52; H, 5,36; Cl, 12,81; N, 5,78; наблюдаемое: C, 59,51; H, 5,21; Cl, 12,45; N, 5,83.

Схема-462



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (462с).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (462а).

Соединение 462а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2,00 г, 6,29 ммоль) в DCM (60 мл), используя трифенилфосфин (1,786 г, 6,81 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205а) (1,038 г, 5,24 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,501 г, 6,81 ммоль) в DCM (60 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали от 0 до 20% этилацетатом в гексанах) этил 2-(5-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (462а) (2,18 г, 84% выход) в виде прозрачного масла, которое затвердевало при выстаивании.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,16-7,04 (м, 4H), 5,12 (с, 2H), 4,59-4,52 (м, 2H), 4,03 (кд, J=7,1, 0,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -123,93; МС (ЭСИ+): 521,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (462b).

Соединение 462b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(5-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (462а) (400 мг, 0,803 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновую кислоту гидрохлорид (6с) (226 мг, 1,204 ммоль), раствор карбонат калия (333 мг, 2,408 ммоль) в воде (1,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (113 мг, 0,161 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали от 0 до 5% метанол в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (462b) (70 мг, 19% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,17-7,03 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -124,07; МС (ЭСИ+): 478,20 (M+1).

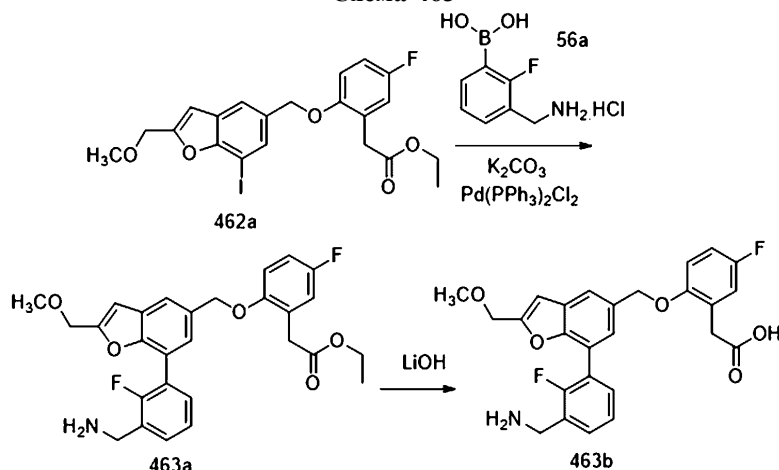
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (462с).

Соединение 462с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-

(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (462b) (66 мг, 0,138 ммоль) в THF/метанол (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (36 мг, 0,829 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 70%] 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (462с) (30 мг, 48% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (с, 3H), 7,95 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,51 (м, 3H), 7,15-7,05 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,32 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,07; МС (ЭСИ+): 450,2 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 61,97; Н, 5,40; Cl, 7,04; N, 2,78; наблюдаемое: С, 62,00; Н, 5,27; Cl, 6,91; N, 2,84.

Схема-463



Получение 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (463b).

Стадия-1. Получение этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (463а).

Соединение 463а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(5-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (462а) (400 мг, 0,803 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновую кислоту гидрохлорид (56а) (136 мг, 0,803 ммоль), раствор карбонат калия (333 мг, 2,408 ммоль) в воде (1,8 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (113 мг, 0,161 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0 до 7% метанол в DCM) этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (463а) (127 мг, 32% выход) в виде коричневого масла;

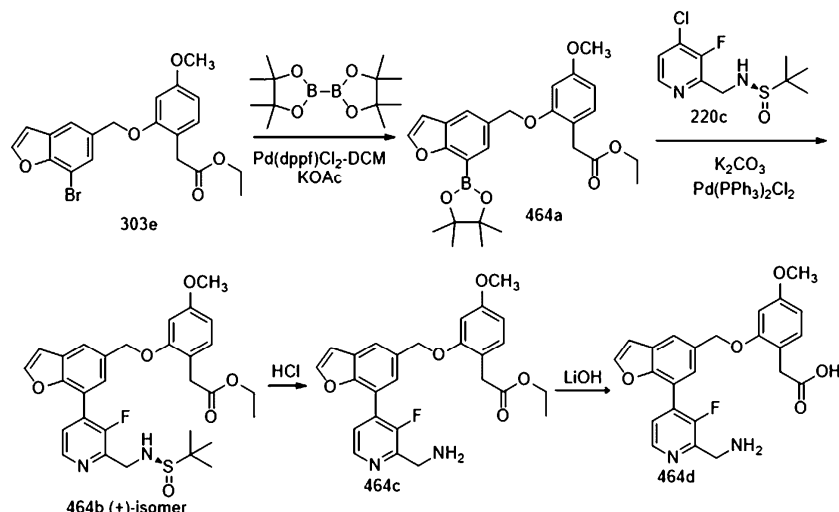
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -121,95, -124,03; МС (ЭСИ+): 496,10 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (463b).

Соединение 463b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (463а) (120 мг, 0,242 ммоль) в THF/метанол (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (62 мг, 1,453 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 70%] 2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (463b) (84 мг, 74% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (с, 3H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,15-7,02 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -118,68, -124,03; МС (ЭСИ+): 468,10 (M+1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$ С, 59,32; Н, 5,07; Cl, 6,73; N, 2,66; наблюдаемое: С, 59,55; Н, 4,93; N, 2,74; Cl, 6,81.

Схема-464



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (464d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (464а).

Соединение 464а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303е) (4,0 г, 9,54 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (3,63 г, 14,31 ммоль), ацетат калия (2,81 г, 28,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,779 г, 0,954 ммоль) в безводном диоксане (100 мл) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 15% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (464а) (3,61 г, 81% выход);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,10-1,00 (м, 3H).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464b).

Соединение 464b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (464а) (1,00 г, 2,144 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (0,681 г, 2,57 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,226 г, 0,322 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,889 г, 6,43 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 3,5% метанол в DCM) (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464b) (689 мг, 57% выход) в виде смолоподобного светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,16-7,02 (м, 2H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,9, 2,0 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -127,99; МС (ЭСИ+): 569,20 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +28,27 (с=0,375, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464с).

Соединение 464с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464b) (650 мг, 1,143 ммоль) в THF (15 мл), используя HCl (3 M водн.; 1,143 мл, 3,43 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464с) который использовали как есть на следующей стадии;

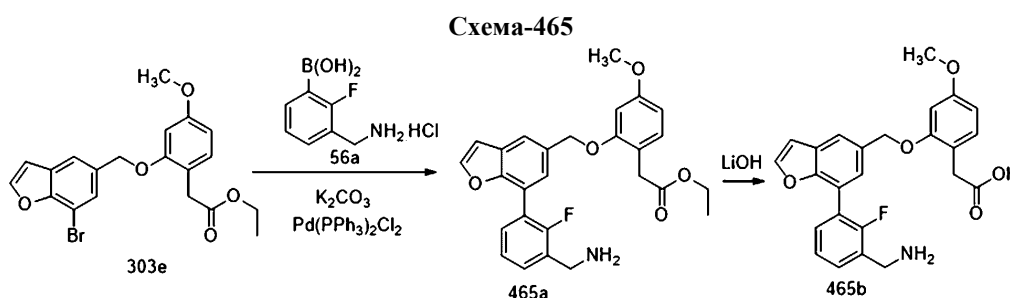
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68-8,52 (м, 5H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц,

DMSO-d₆) δ -128,55; МС (ЭСИ+): 465,15 (М+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (464d).

Соединение 464d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (464с) (1,143 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (10 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (392 мг, 9,14 ммоль) в воде (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (464d) (353 мг, 71%), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,66-8,59 (м, 4H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,44-4,24 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,50 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,40; МС (ЭСИ+): 437,10 (М+1); МС (ЭСИ-): 435,10 (М-1); расчет анализа для C₂₄H₂₁FN₂O₅·1,1HCl·1,25H₂O: C, 57,76; H, 4,97; N, 5,61; Cl, 7,81; наблюдаемое: C, 57,56; H, 5,09; N, 5,64; Cl, 7,95.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (465b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (465а).

Соединение 465а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (303е) (300 мг, 0,716 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (220 мг, 1,073 ммоль), бис(трифенилфосфор)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (75 мг, 0,107 ммоль) и раствор K₂CO₃ (297 мг, 2,147 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 5% метанолом в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (465а) (138 мг, 42% выход) в виде прозрачного масла.

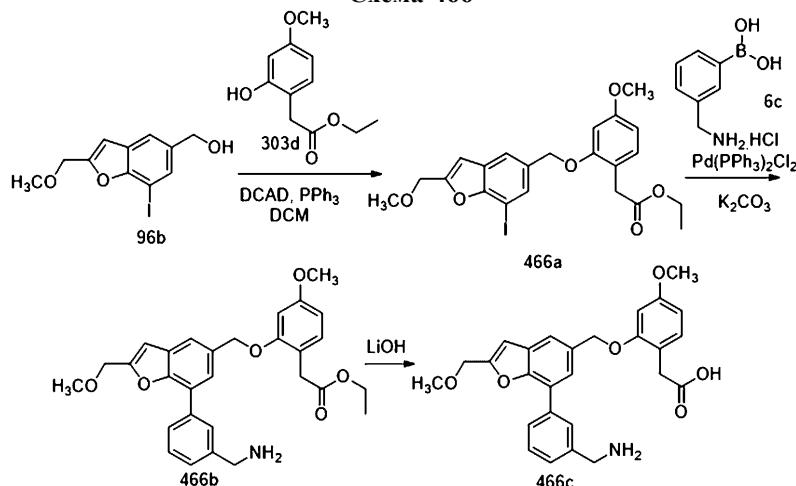
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,45 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,75; МС (ЭСИ+): 464,10 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (465b).

Соединение 465b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (465а) (125 мг, 0,270 ммоль) в MeOH/THF (5 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (69 мг, 1,618 ммоль) в воде (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (465b) (104 мг, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 2H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,42; МС (ЭСИ+): 436,10 (М+1); расчет анализа для C₂₅H₂₂FN₂O₅·HCl·0,75H₂O: C, 61,86; H, 5,09; Cl, 7,30; N, 2,89; наблюдаемое: C, 61,53; H, 5,23; N, 2,92; Cl, 7,62.

Схема-466



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (466с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466а).

Соединение 466а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2,00 г, 6,29 ммоль) в DCM (60 мл), используя трифенилфосфин (1,786 г, 6,81 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (303d) (1,101 г, 5,24 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,501 г, 6,81 ммоль) в DCM (60 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466а) (2,24 г, 84% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 511,00 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466b).

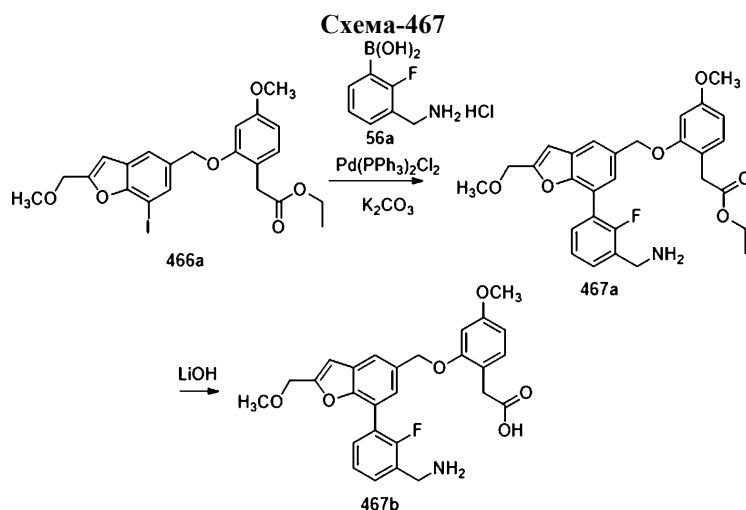
Соединение 466b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466а) (500 мг, 0,980 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (275 мг, 1,470 ммоль), раствор карбоната калия (406 мг, 2,94 ммоль) в воде (1,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (138 мг, 0,196 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 10% метанолом в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466b) (375 мг, 78% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 490,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (466с).

Соединение 466с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466b) (350 мг, 0,715 ммоль) в THF/метаноле (5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (184 мг, 4,29 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (466с) (175 мг, 53,0% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (с, 3H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,95-7,88 (м, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,33 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 462,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 460,20 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₇NO₆·HCl·0,5H₂O: C, 63,97; H, 5,77; N, 2,76; Cl, 6,99; наблюдаемое: C, 63,90; H, 5,65; N, 2,74; Cl, 6,84.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (467b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (467a).

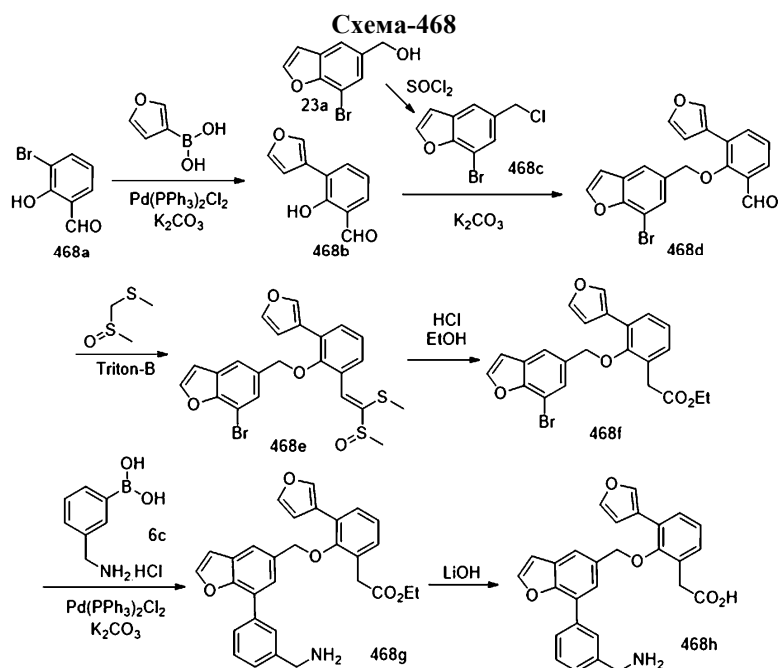
Соединение 467a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466a) (500 мг, 0,980 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (166 мг, 0,980 ммоль), раствор карбоната калия (406 мг, 2,94 ммоль) в воде (1,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (138 мг, 0,196 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 7% метанолом в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (467a) (227 мг, 46% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,44 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,97; МС (ЭСИ+): 508,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (467b).

Соединение 467b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (467a) (200 мг, 0,394 ммоль) в THF/метаноле (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (101 мг, 2,364 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (467b) (76 мг, 40% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 3H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,61 (м, 2H), 7,51-7,37 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,66; МС (ЭСИ+): 480,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 478,20 (M-1); расчет анализа для C₂₇H₂₆FNO₆·HCl·0,5H₂O: C, 61,77; H, 5,38; N, 2,67; Cl, 6,75; наблюдаемое: C, 61,67; H, 5,37; N, 2,64; Cl, 6,66.



Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенилуксусной кислоты (468h).

Стадия-1. Получение 3-(фуран-3-ил)-2-гидроксибензальдегида (468b).

Соединение 468b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 3-бром-2-гидроксибензальдегида (468a) (1,0 г, 4,97 ммоль; CAS № 1829-34-1) в диоксане (15 мл), используя фуран-3-илбороновую кислоту (0,835 г, 7,46 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0,349 г, 0,497 ммоль) и 3,3 М водн. K_2CO_3 (4,52 мл, 14,92 ммоль) нагревание в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-1% EtOAc в гексане) 3-(фуран-3-ил)-2-гидроксибензальдегида (468b) (0,69 г, 74% выход) в виде прозрачного желтого масла которое отвердевало после сушки под вакуумом;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,25 (дд, $J=1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=2,0, 0,9$ Гц, 1H).

Стадия-3. Получение 7-бром-5-(хлорметил)бензофуран (468c).

Соединение 468c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-257 из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23a) (5,00 г, 22,02 ммоль) в DCM (100 мл), используя SOCl_2 (3,21 мл, 44,0 ммоль), DMF (0,3 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 8 ч. Это приводило к получению после обработки 7-бром-5-(хлорметил)бензофурана (468c) (4,88 г, 90% выход) в виде грязно-белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H).

Стадия-3. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)бензальдегида (468d).

Соединение 468d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 3-(фуран-3-ил)-2-гидроксибензальдегида (468b) (0,69 г, 3,67 ммоль), используя 7-бром-5-(хлорметил)бензофуран (468c) (0,9 г, 3,67 ммоль) и K_2CO_3 (1,52 г, 11,0 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)бензальдегида (468d) (0,82 г, 56% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,19 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,23-8,09 (м, 2H), 7,95 (дд, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,76-7,63 (м, 2H), 7,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,39 (тд, $J=7,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=1,9, 0,8$ Гц, 1H), 4,99 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 397/399 (M+1).

Стадия-4. Получение 7-бром-5-((2-(фуран-3-ил)-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (468e).

Соединение 468e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)бензальдегида (468d) (0,82 г, 2,064 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,410 г, 3,30 ммоль), Triton-B (40 мас.% в метаноле) (0,432 г, 1,032 ммоль) при нагревании при 70°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обра-

ботки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) 7-бром-5-((2-(фуран-3-ил)-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (468e) (0,67 г, 65% выход) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (дт, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 4,83-4,71 (м, 2H), 2,71 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,28 (д, J=0,9 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 503/505 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468f).

Соединение 468f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((2-(фуран-3-ил)-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (468e) (0,67 г, 1,331 ммоль) в EtOH (20 мл), используя 4 М HCl в диоксане (1,664 мл, 6,65 ммоль) при нагревании при 80°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468f) (474 мг, 78% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08-8,02 (м, 1H), 7,77 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 455/457 (M+1).

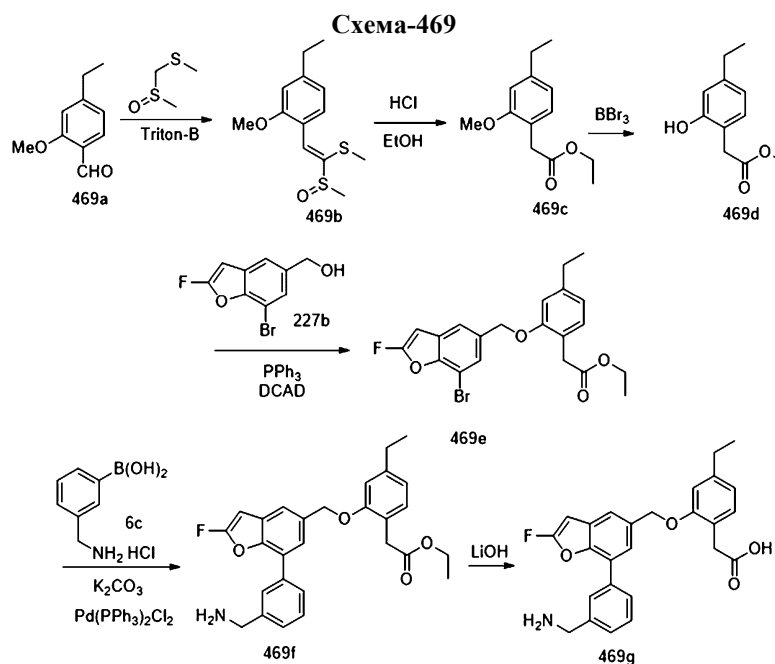
Стадия-6. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468g).

Соединение 468g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468f) (109 мг, 0,239 ммоль) в диоксане (4 мл)/воде (1 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (67 мг, 0,359 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$) (17 мг, 0,024 ммоль) и 3,3 М водн. K $_2$ CO $_3$ (0,218 мл, 0,718 ммоль) нагревание в атмосфере N $_2$ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 12 г, элюировали метанолом в DCM от 0% до 6%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468g) (81 мг, 70% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали как есть в следующей реакции; МС (ЭСИ+): 482 (M+1).

Стадия-7. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)уксусной кислоты (468h).

Соединение 468h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)ацетата (468g) (81 мг, 0,168 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (0,421 мл, 0,841 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H $_2$ O с 0,1% HCl] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-(фуран-3-ил)фенил)уксусной кислоты (468h) (70 мг, 92% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,27 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 454 (M+1), (ЭСИ-): 452 (M-1); расчет анализа для C $_{28}$ H $_{23}$ NO $_5$ ·HCl·1,5H $_2$ O: C, 65,05; H, 5,26; Cl, 6,86; N, 2,71; наблюдаемое: C, 65,11; H, 5,21; Cl, 6,99; N, 2,78.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (469g).

Стадия-1. Получение (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (469b).

Соединение 469b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 4-этил-2-метоксибензальдегида (469a) (1,82 г, 11,08 ммоль; CAS № 142224-35-9) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (2,203 г, 17,73 ммоль), Triton-B (40% метанольный раствор; 2,317 г, 5,54 ммоль) при нагревании при 70°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (469b) (2,66 г, 89% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,93-6,83 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,64 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 271 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (469c).

Соединение 469c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (469b) (2,66 г, 9,84 ммоль) в этаноле (20 мл), используя 4 М HCl в диоксане (12,30 мл, 49,2 ммоль) при нагревании при 80°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-2% EtOAc в гексане) этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (469c) (1,61 г, 74% выход) в виде бесцветной жидкости;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,22-1,13 (м, 6H); МС (ЭСИ+): 245 (M+Na).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (469d).

Соединение 469d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-257 из этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (469c) (1,61 г, 7,24 ммоль) в дихлорметан (15 мл), используя трибромид бора (14,49 мл, 14,49 ммоль; 1 М раствор в DCM) и перемешивание при 0°C в течение 2 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке (силикагель, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) с получением продукта этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (469d) (472 мг, 2,266 ммоль, 31% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 2H), 1,15 (дт, J=10,4, 7,3 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 209 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469e).

Соединение 469e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (555 мг, 2,266 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (892 мг, 3,40 ммоль), этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетат (469d) (472 мг, 2,266 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1248 мг, 3,40 ммоль) в DCM (20 мл).

Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0 до 5% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469e) (575 мг, 58% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,7 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -110,50; МС (ЭСИ+): 435/437 (M+1).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469f).

Соединение 469f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469e) (100 мг, 0,230 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (52 мг, 0,276 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (16 мг, 0,023 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,209 мл, 0,689 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-6% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469f) (55 мг, 52% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

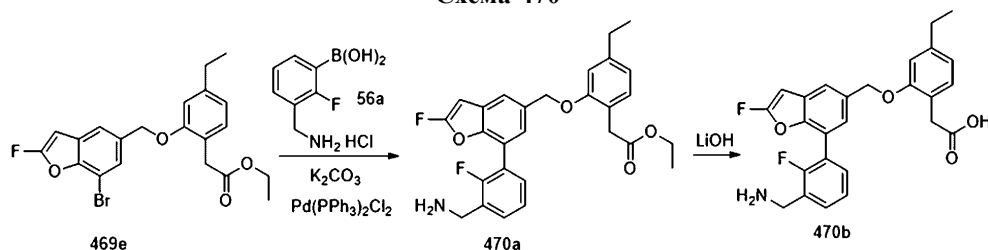
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51-7,37 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,44 (дд, J=6,5, 1,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,2, 1,9 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,59 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, 3H), 0,98 (т, J=7,9, 7,5, 2,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,77; МС (ЭСИ+): 462 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (469g).

Соединение 469g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469f) (55 мг, 0,119 ммоль) в THF (3 мл) и H₂O (1 мл), используя раствор 2,0 М водн. LiOH (0,596 мл, 1,192 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (469g) (31 мг, 60% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 3H), 7,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,61; МС (ЭСИ+): 434 (M+1), (ЭСИ-): 432 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₄FNO₄·HCl·2H₂O₂: С, 61,72; Н, 5,78; Cl, 7,01; N, 2,77; наблюдаемое: С, 61,60; Н, 5,63; Cl, 7,40; N, 2,89.

Схема-470



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (470b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (470a).

Соединение 470a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (469e) (100 мг, 0,230 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (57 мг, 0,276 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (16 мг, 0,023 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,209 мл, 0,689 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (470a) (38 мг, 34,5% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 480 (M+1).

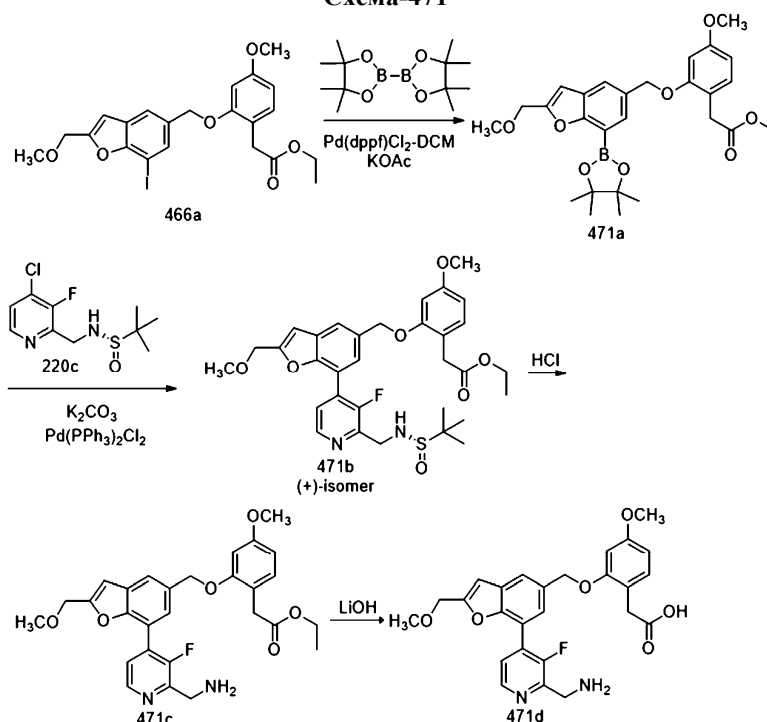
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (470b).

Соединение 470b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-

(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (470a) (38 мг, 0,079 ммоль) в THF (3 мл) и H₂O (1 мл), используя а раствор 2,0 М водн. LiOH (0,198 мл, 0,396 ммоль) и перемешивание при 40°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 100 г, элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (470b) (20 мг, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 8,64 (с, 3H), 7,82-7,70 (м, 2H), 7,67 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,54-7,38 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,63, -118,62; МС (ЭСИ+): 452 (M+1), (ЭСИ-): 450 (M-1).

Схема-471



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (471d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-метокси-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (471a).

Соединение 471a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (466a) (1,01 г, 1,979 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,754 г, 2,97 ммоль), ацетат калия (0,583 г, 5,94 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,242 г, 0,297 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) в атмосфере азота при нагревании при 90°C в течение 18 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/этилацетатом (от 1:0 до 2:1)] этил 2-(4-метокси-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (471a) (1,05 г) в виде коричневой смолы; МС (ЭСИ+): 533,20 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471b).

Соединение 471b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (471a) (500 мг, 0,980 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (311 мг, 1,176 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (103 мг, 0,147 ммоль) и раствор K₂CO₃ (406 мг, 2,94 ммоль) в воде (2,4 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 19 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:2)] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471b) (113 мг, 20% за 2 стадии) в виде светло-желтой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 5,84 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,44-4,36 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H),

3,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,10; МС (ЭСИ+): 613,30 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +26,67$ (с=0,09, MeOH).

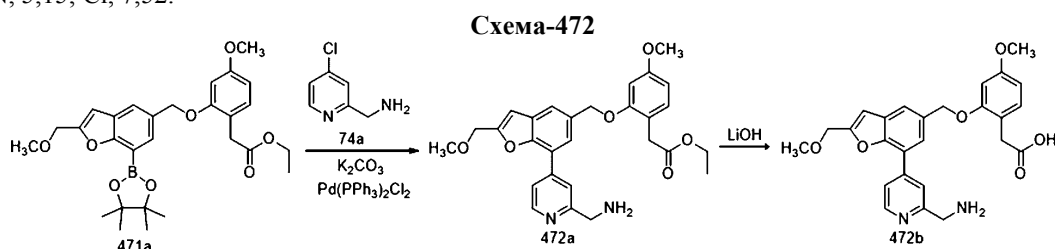
Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471с).

Соединение 471с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471b) (105 мг, 0,171 ммоль) в THF (5 мл), используя HCl (3 М водн.; 0,171 мл, 0,514 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471с), который использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 509,20 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (471d).

Соединение 471d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (471с) (0,171 ммоль; из предыдущей стадии-3) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (59 мг, 1,368 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (471d) (36 мг, 44% за 2 стадии), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,62-8,54 (м, 3H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,44-4,25 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 3,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,61; МС (ЭСИ+): 481,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 479,20 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6 \cdot 1,15\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,31; H, 5,30; Cl, 7,48; F, 3,49; N, 5,14; наблюдаемое: C, 57,32; H, 5,07; N, 5,15; Cl, 7,52.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (472b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (472а).

Соединение 472а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (471а) (510 мг, 0,999 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74а) (171 мг, 1,199 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (140 мг, 0,200 ммоль) и раствор K_2CO_3 (414 мг, 3,00 ммоль) в воде (2,4 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 19 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, элюировали дихлорметаном/DMA 80 (от 1:0 до 3:1)] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (472а) (104 мг) в виде светло-желтой смолы; МС (ЭСИ+): 613,30 (M+1).

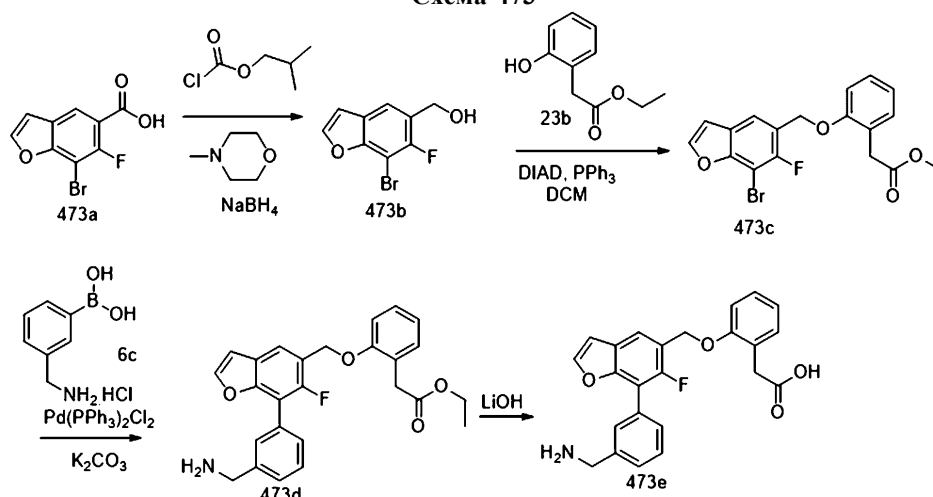
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (472b).

Соединение 472b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (472а) (100 мг, 0,204 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор гидроксида лития (52 мг, 1,223 ммоль) в воде (3 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (472b) (12 мг, 3% за 2 стадии), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85-8,74 (м, 1H), 8,42 (с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,35-4,27 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,34 (с,

3H); МС (ЭСИ+): 463,20 (M+1); МС (ЭСИ-): 461,10 (M-1).

Схема-473



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (473е).

Стадия-1. Получение (7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метанола (473b).

Соединение 473b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 7-бром-6-фторбензофуран-5-карбоновой кислоты (473а) (200 мг, 0,772 ммоль), используя N-метилморфолин (0,102 мл, 0,927 ммоль) в THF (6 мл), изобутилхлорформиат (0,122 мл, 0,927 ммоль) и NaBH₄ (88 мг, 2,316 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] (7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метанола (473b) (179 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,39 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,63 (ддд, J=5,8, 1,6, 0,8 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,17.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473с).

Соединение 473с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метанола (473b) (175 мг, 0,714 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (206 мг, 0,786 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (23b) (167 мг, 0,928 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DIAD, 288 мг, 0,786 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане из 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473с) (244 мг, 84% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,31-7,03 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (т, J=0,9 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -119,47.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473d).

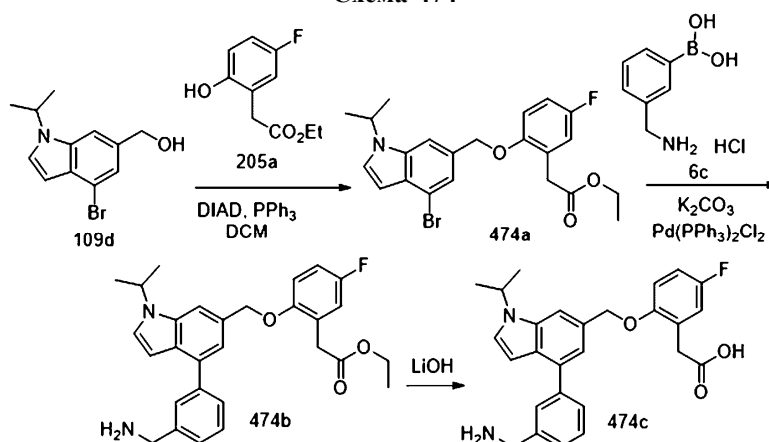
Соединение 473d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 этил 2-(2-((7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473с) (240 мг, 0,589 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (6с) (133 мг, 0,884 ммоль), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (62 мг, 0,088 ммоль) и раствор K₂CO₃ (244 мг, 1,768 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473d) (255 мг, 100% выход) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭСИ+): 434,1 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (473е).

Соединение 473е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473d) (255 мг, 0,588 ммоль) в MeOH/THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (99 мг, 2,353 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (473е) (77 мг, 32% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (с, 2H), 8,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66-7,48 (м, 3H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,86 (тт, $J=7,3$, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -128,50; МС (ЭСИ+): 406,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 404,1 (M-1); расчет анализа для: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 62,07; Н, 5,10; Cl, 7,63; N, 3,02; наблюдаемое: С, 62,02; Н, 5,12; Cl, 7,87; N, 3,20.

Схема-474



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (474с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474а).

Соединение 474а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d) (0,62 г, 2,312 ммоль) в толуоле (20 мл), используя трифенилфосфин (1,213 г, 4,62 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205а) (0,458 г, 2,312 ммоль) и DIAD (0,935 г, 4,62 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали 0-5% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474а) (0,58 г, 56% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69-7,60 (м, 2H), 7,28 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,17-7,04 (м, 3H), 6,42 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,75 (гепт, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,02 (к, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -124,07; МС (ЭСИ+): 448/450.

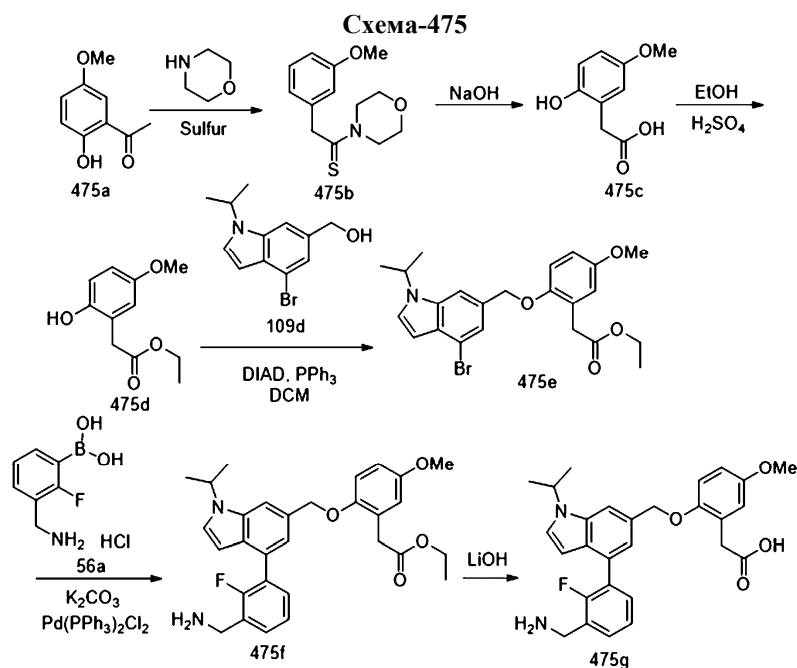
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474b).

Соединение 474b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474а) (104 мг, 0,232 ммоль) в диоксане (4 мл)/воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (65 мг, 0,348 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид ($\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (16 мг, 0,023 ммоль) и 3,3 М водн. K_2CO_3 (0,211 мл, 0,696 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-6% MeOH в DCM) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474b) (72 мг, 65% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+) 475 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (474с).

Соединение 474с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474b) (72 мг, 0,152 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2 М водный раствор гидроксида лития (0,379 мл, 0,759 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H_2O] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (474с) (54 мг, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,32 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,00 (дтт, $J=20,0$, 8,5, 3,9 Гц, 3H), 6,65 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,81 (гепт, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,48 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -124,84; МС (ЭСИ+): 447 (M+1), (ЭСИ-): 445 (M-1); расчет анализа для: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3\cdot 0,65\text{HCl}\cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$. С, 65,81; Н, 6,17; Cl, 4,68; N, 5,69; наблюдаемое: С, 66,19; Н, 6,05; Cl, 4,67; N, 5,73.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475g).

Стадия-1. Получение 2-(3-метоксифенил)-1-морфолиноэтантиона (475b).

Соединение 475b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-265 из 1-(2-гидрокси-5-метоксифенил)этанона (475a) (2 г, 12,04 ммоль; CAS № 705-15-7) в N-метил-2-пирролидиноне (6 мл), используя серный порошок (0,772 г, 24,07 ммоль), морфолин (2,097 г, 24,07 ммоль) при нагревании при 130°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-30% этилацетата и гексанов) 2-(3-метоксифенил)-1-морфолиноэтантиона (475b) (1,30 г, 40% выход) в виде красного полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (с, 1H), 6,79 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,68-3,61 (м, 7H), 3,45-3,36 (м, 2H); МС (ЭСИ+) 268 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475c).

Соединение 475c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-265 из 2-(3-метоксифенил)-1-морфолиноэтантиона (475b) (1,30 г, 4,86 ммоль) в этаноле (20 мл), используя 4 М водн. NaOH (3,65 мл, 14,59 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475c) (0,87 г, 98% выход) в виде черного полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-3. Получение этил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетата (475d).

Соединение 475d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-265 из 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475c) (0,87 г, 4,78 ммоль) в этаноле (20 мл), используя серную кислоту (1 мл) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетата (475d) (0,49 г, 49% выход) в виде оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 6,77-6,60 (м, 3H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 211 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475e).

Соединение 475e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метанола (109d) (0,688 г, 2,56 ммоль) в толуоле (5 мл), используя трифенилфосфин (1,223 г, 4,66 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (475d) (0,49 г, 2,331 ммоль) и DIAD (0,943 г, 4,66 ммоль) в толуоле (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексане] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475e) (455 мг, 42% выход) в виде оранжевого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,68-7,59 (м, 2H), 7,28 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 6,41 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,75 (гепт, J=6,7 Гц, 1H),

4,03 (к, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,09 (т, J=7,1, 0,7 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 482/484 (M+Na).

Стадия-5. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475f).

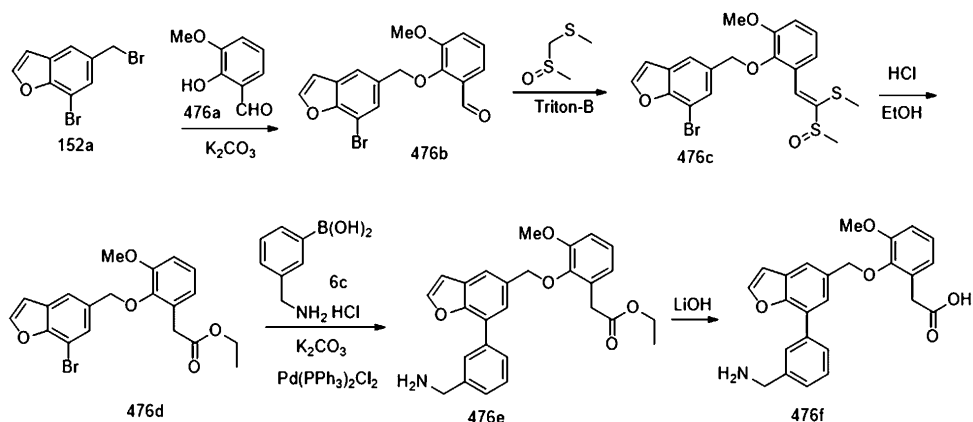
Соединение 475f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475e) (100 мг, 0,217 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56a) (66,9 мг, 0,326 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (15 мг, 0,022 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,197 мл, 0,652 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-6% MeOH в DCM) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475f) (73 мг, 67% выход) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 505 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475g).

Соединение 475g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475f) (73 мг, 0,145 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,362 мл, 0,723 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H₂O] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (475g) (42 мг, 61% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64 (с, 1H), 7,51 (дд, J=11,6, 2,5 Гц, 2H), 7,42 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,8, 3,1 Гц, 1H), 6,31 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,80 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,45; МС (ЭСИ+): 477 (M+1), (ЭСИ-): 475 (M-1); расчет анализа для C₂₈H₂₉FN₂O₄·H₂O: C, 66,78; H, 6,41; N, 5,56; обнаруж.: C, 66,87; H, 6,16; N, 5,62.

Схема-476



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (476f).

Стадия-1. Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксибензальдегида (476b).

Соединение 476b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-152, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (152a) (2,0 г, 8,15 ммоль), используя 2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (476a) (1,239 г, 8,15 ммоль; CAS № 148-53-8), K₂CO₃ (3,38 г, 24,44 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-10% EtOAc в гексане) 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксибензальдегида (476b) (2,32 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=6,4, 3,3 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,94 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 383/385 (M+Na).

Стадия-2. Получение 7-бром-5-((2-метокси-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (476c).

Соединение 476c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-266 из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксибензальдегида (476b) (2,32 г, 6,42 ммоль) в THF (20 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,277 г, 10,28 ммоль), Triton-B (40% метанольный рас-

твор; 1,451 мл, 3,21 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 24 г, элюировали 0-40% EtOAc в гексане) 7-бром-5-((2-метокси-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксиметил)бензофурана (476с) (2,00 г, 67% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,14-5,00 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 467/469 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476d).

Соединение 476d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-266 из 7-бром-5-((2-метокси-6-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)феноксиметил)бензофурана (476с) (2,00 г, 4,28 ммоль) в этаноле (20 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане, 5,35 мл, 21,40 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель 24 г, элюировали этилацетата и гексанов) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476d) (0,74 г, 41% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,83 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 419/421 (M+1).

Стадия-4. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476е).

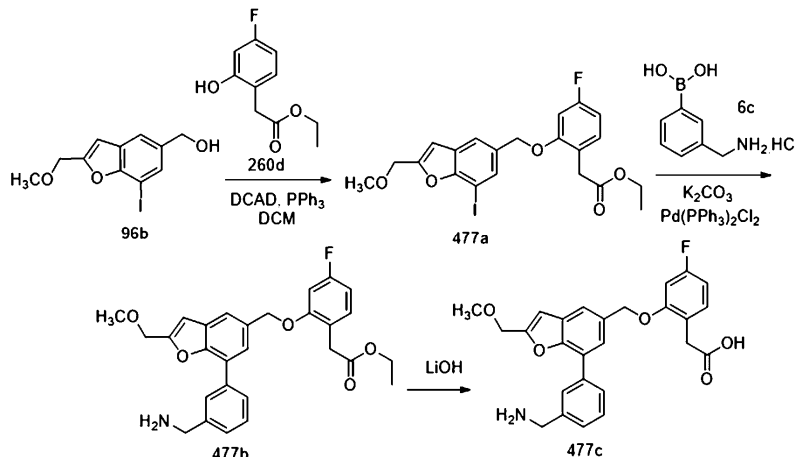
Соединение 476е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476d) (109 мг, 0,260 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (59 мг, 0,312 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (18 мг, 0,026 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,236 мл, 0,780 ммоль) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-6% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476е) (92 мг, 79% выход) в виде прозрачного бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 446 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (476f).

Соединение 476f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476е) (92 мг, 0,207 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,516 мл, 1,033 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (476f) (68 мг, 79% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (с, 3H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 3H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 6,84 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 418 (M+1), (ЭСИ-): 416 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₃NO₅·HCl·1,75H₂O: C, 61,85; H, 5,71; Cl, 7,30; N, 2,89; наблюдаемое: C, 62,03; H, 5,48; Cl, 7,35; N, 2,98.

Схема-477



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (477с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (477a).

Соединение 477a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метанола (96b) (2,00 г, 6,29 ммоль) в DCM (60 мл), используя трифенилфосфин (1,786 г, 6,81 ммоль), этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (260d) (1,038 г, 5,24 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,501 г, 6,81 ммоль) в DCM (60 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 25% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (477a) (2,15 г, 82% выход) в виде прозрачного масла, которое отвердевало в белое твердое вещество при выстаивании.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,64; МС: 521,00 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (477b).

Соединение 477b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (477a) (400 мг, 0,803 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (226 мг, 1,204 ммоль), раствор карбоната калия (333 мг, 2,408 ммоль) в воде (1,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (113 мг, 0,161 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0 до 5% метанол в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (477b) (176 мг, 46% выход).

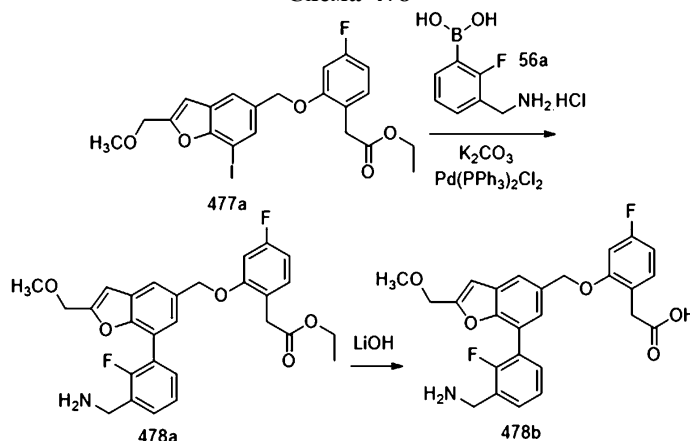
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,77 (м, 1H), 7,71 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,24 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,65; МС: 478,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (477с).

Соединение 477с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (477b) (160 мг, 0,335 ммоль) в THF/метаноле (5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (86 мг, 2,010 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрил от 0 до 70%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (477с) (137 мг, 91% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98-7,94 (м, 1H), 7,92 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 2H), 6,73 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,33 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -113,00; МС (ЭСИ+): 450,20 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₄FNO₅·HCl·1,5H₂O: С, 60,88; Н, 5,50; N, 2,73; Cl, 6,91; наблюдаемое: С, 60,72; Н, 5,36; N, 2,72; Cl, 6,95.

Схема-478



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (478b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (478а).

Соединение 478а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (477а) (400 мг, 0,803 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (136 мг, 0,803 ммоль), раствор карбоната калия (333 мг, 2,408 ммоль) в воде (1,8 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (113 мг, 0,161 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0 до 5% метанолом в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (478а) (260 мг, 65% выход) в виде коричневого масла.

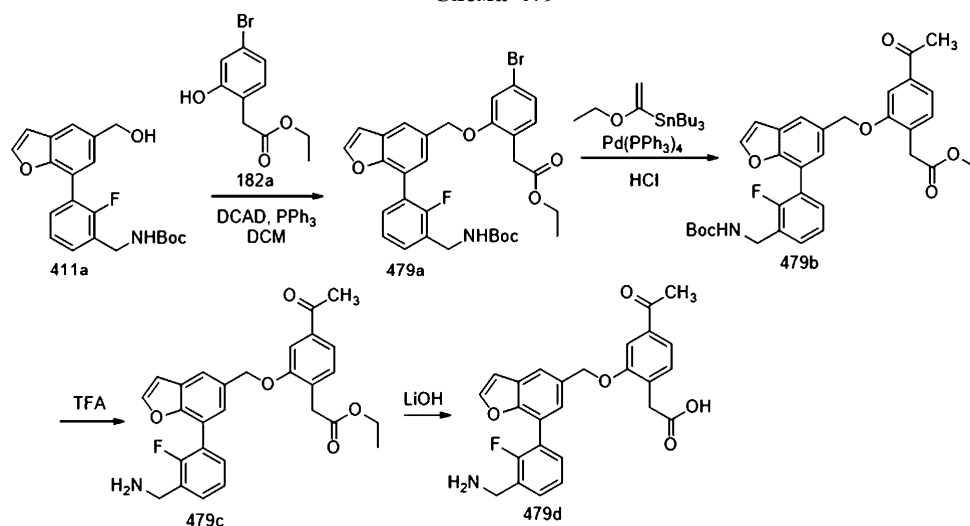
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,44 (тд, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,99 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,65, -121,98; МС (ЭСИ+): 496,15 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (478b).

Соединение 478b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (478а) (245 мг, 0,494 ммоль) в THF/метанол (5 мл, 1:1 кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (127 мг, 2,97 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 70%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (478b) (138 мг, 60% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 2H), 6,73 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -113,00, -118,72; МС (ЭСИ+): 468,10 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₃F₂NO₅·HCl·0,25H₂O: C, 61,42; H, 4,86; N, 2,75; Cl, 6,97; наблюдаемое: C, 61,45; H, 4,96; N, 2,71; Cl, 6,85.

Схема-479



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (479d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479а).

Соединение 479а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 2-фтор-3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (411а) (1,00 г, 2,69 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,835 г, 3,18 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксибензил)ацетат (182а) (0,634 г, 2,448 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,168 г, 3,18 ммоль) в DCM (30 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали 0 до 25% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479а) (760 мг, 51% выход) в виде светло-коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 4H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -120,76.

Стадия-2. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479b).

Соединение 479b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-262 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479a) (400 мг, 0,653 ммоль) в толуоле (15 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,291 мл, 0,816 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 0,065 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 24 ч в атмосфере азота с последующим гидролизом, используя 3N водн. HCl (0,653 мл, 1,959 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0 до 35% этилацетата в гексанах) этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479b) (170 мг, 45% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,53-7,28 (м, 6H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,26 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -120,72.

Стадия-3. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479c).

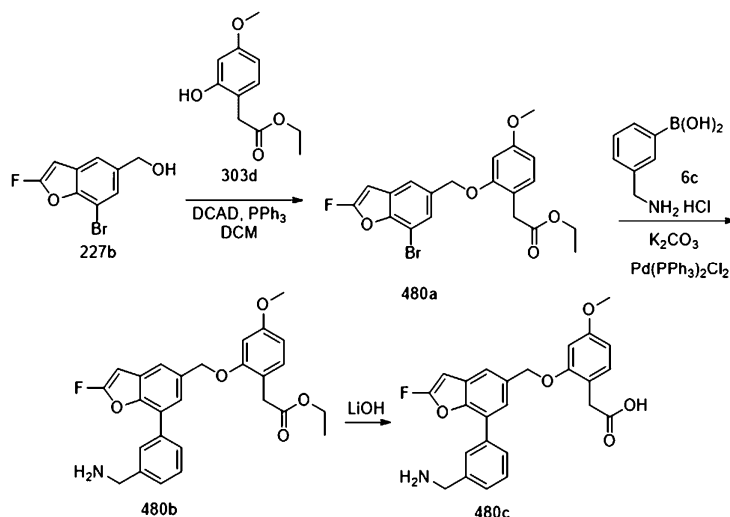
Соединение 479c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479b) (160 мг, 0,278 ммоль) в DCM (10 мл), используя TFA (0,413 мл, 5,56 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479c), который использовали как есть на следующей стадии. MS (ЭСИ+): 476,10 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (479d).

Соединение 479d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (479c) (132 мг, 0,278 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (95 мг, 2,224 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом от 0 до 50%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (479d) (67 мг, 54% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (с, 3H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,57 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,35; MS (ЭСИ+): 448,20 (M+1); расчет анализа для C₂₆H₂₂FNO₅·HCl·1,25H₂O: C, 61,66; H, 5,08; Cl, 7,00; N, 2,77; наблюдаемое: C, 61,56; H, 5,16; Cl, 7,00; N, 2,81.

Схема-480



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)-

уксусной кислоты (480с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480а).

Соединение 480а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (1,42 г, 5,79 ммоль) в DCM (60 мл), используя трифенилфосфин (1,672 г, 6,37 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (303d) (1,462 г, 6,95 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,341 г, 6,37 ммоль) в DCM (60 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480а) (1,75 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -110,46.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480b).

Соединение 480b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480а) (200 мг, 0,457 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (103 мг, 0,549 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (48 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (190 мг, 1,372 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480b) (90 мг, 43% выход) в виде прозрачного масла.

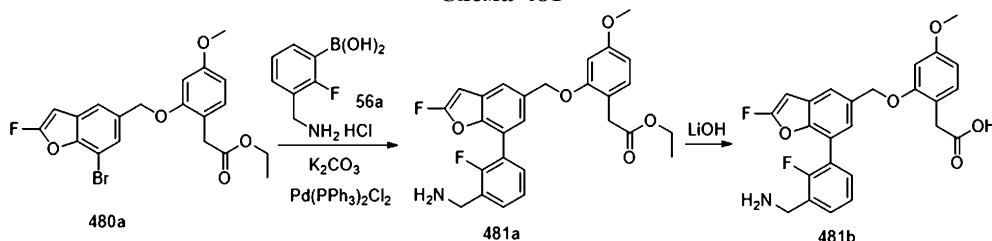
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (дт, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,73. МС (ЭСИ+): 464,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (480с).

Соединение 480с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480b) (89 мг, 0,192 ммоль) в THF/MeOH (3 мл кажд.), используя раствор 1,0 М водн. LiOH (0,576 мл, 0,576 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (480с) (22 мг, 26% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (с, 2H, D₂O заменяемо), 7,94 (с, 1H), 7,85 (дт, J=6,9, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,56-6,37 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,56. МС (ЭСИ+): 436,1 (M+1); (ЭСИ-): 434,2 (M-1).

Схема-481



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (481b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (481а).

Соединение 481а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480а) (200 мг, 0,457 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (94 мг, 0,457 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (48 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (190 мг, 1,372 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (481a) (80 мг, 36% выход) в виде прозрачного масла;

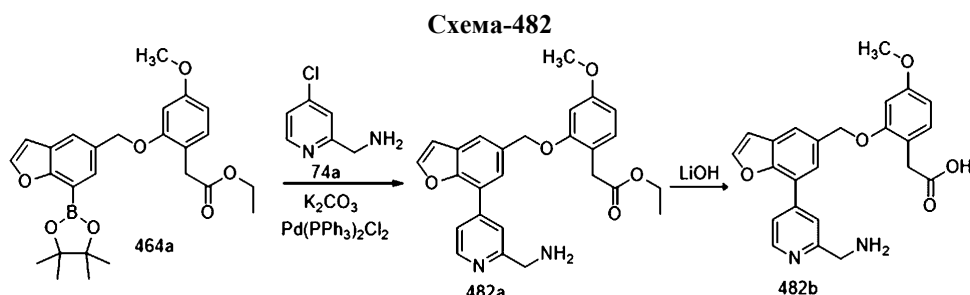
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (тд, $J=7,3$, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,3$, 2,4 Гц, 1H), 6,45 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,68, -121,86. МС (ЭСИ+): 482,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (481b).

Соединение 481b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (481a) (79 мг, 0,164 ммоль) в THF/MeOH (2,5 мл кажд.), используя раствор 1,0 М водн. LiOH (0,492 мл, 0,492 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%]

2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (481b) (35 мг, 47% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 7,78-7,61 (м, 3H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,51-6,40 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,22-4,12 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,49 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,89, -118,52. МС (ЭСИ+): 454,1 (M+1); (ЭСИ-): 452,2 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₁F₂NO₅·1,5HCl·2H₂O: C, 55,18; H, 4,91; N, 2,57; наблюдаемое: C, 54,94; H, 5,11; N, 2,63.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (482b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (482a).

Соединение 482a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (464a) (1,00 г, 2,144 ммоль) в диоксане (25 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (74a) (0,306 г, 2,144 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0,226 г, 0,322 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,889 г, 6,43 ммоль) в воде (2,5 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали от 0 до 100% этилацетатом в гексанах, затем от 0 до 40% DMA80 в DCM) этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (482a) (526 мг, 55% выход) в виде желтого полутвердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (дд, $J=5,3$, 0,8 Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,70 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,3$, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,97-3,87 (м, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 447,20 (M+1).

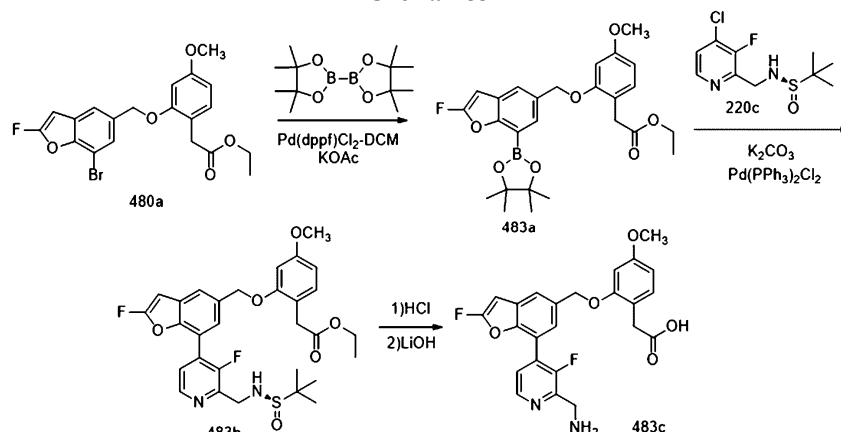
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (482b).

Соединение 482b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (482a) (500 мг, 1,120 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (288 мг, 6,72 ммоль) в воде (8 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, элюировали водой (с 0,1% HCl)/ацетонитрилом (от 1:0 до 0:1)] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (482b) (254 мг, 54%), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (дд, $J=5,3$, 0,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09-8,08 (м, 1H), 8,00 (дд, $J=5,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,3$, 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,52 (с, 2H);

МС (ЭСИ+): 419,10 (M+1); МС (ЭСИ-): 417,20 (M-1); расчет анализа для $C_{24}H_{22}N_2O_5 \cdot 1,75HCl \cdot 1,75H_2O$: С, 56,11; Н, 5,35; N, 5,45; Cl, 12,08; наблюдаемое: С, 56,30; Н, 5,29; N, 5,51; Cl, 11,94.

Схема-483



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (483с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483а).

Соединение 483а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (480а) (1,15 г, 2,63 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (1,002 г, 3,95 ммоль), ацетат калия (0,774 г, 7,89 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,215 г, 0,263 ммоль) в безводном диоксане (35 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483а) (1,10 г, 86% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483b).

Соединение 483b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483а) (260 мг, 0,537 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (142 мг, 0,537 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (57 мг, 0,081 ммоль) и раствор K₂CO₃ (223 мг, 1,611 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 15 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали CAN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483b) (165 мг, 52% выход) в виде коричневой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,54-6,45 (м, 2H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 587,2 (M+1).

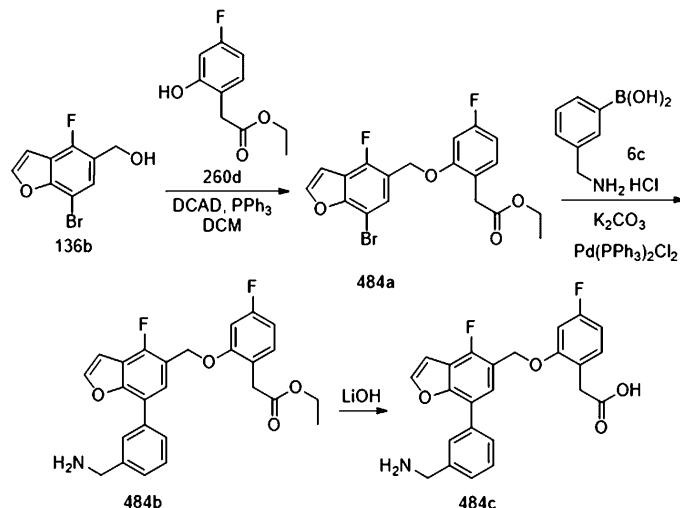
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (483с).

К перемешиваемому раствору (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483b) (165 мг, 0,281 ммоль) в THF (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,141 мл, 0,563 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (5 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (59,0 мг, 1,406 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты

(483с) (79 мг, 62% выход), соль HCl, в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,54 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53-6,46 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,39 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,50 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -111,19, -128,49. МС (ЭСИ+): 455,1 (M+1); (ЭСИ-): 453,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀F₂N₂O₅·1,2HCl·H₂O: C, 55,84; H, 4,53; Cl, 8,24; F, 7,36; N, 5,43; наблюдаемое: C, 55,72; H, 4,53; Cl, 8,10; N, 5,29.

Схема-484



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (484с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484а).

Соединение 484а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (136b) (792 мг, 3,23 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (1017 мг, 3,88 ммоль), этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (260d) (705 мг, 3,56 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1424 мг, 3,88 ммоль) в DCM (15 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 50% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484а) (1,07 г, 78% выход) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,12 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,22 (д, J=1,4 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,54, -124,37.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484b).

Соединение 484b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484а) (153 мг, 0,360 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (81 мг, 0,540 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37,9 мг, 0,054 ммоль) и раствор K₂CO₃ (149 мг, 1,079 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484b) (117 мг, 72% выход) в виде темного масла. МС (ЭСИ+): 452,1 (M+1).

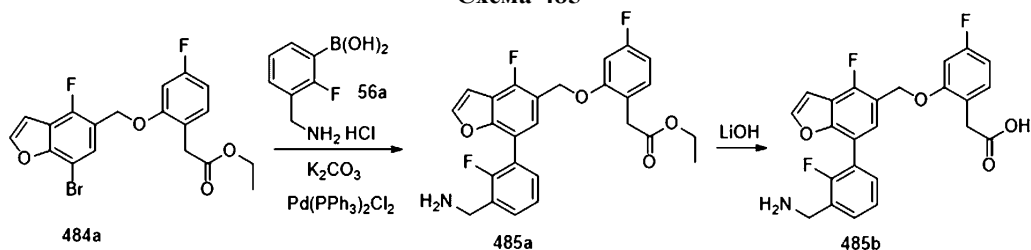
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (484с).

Соединение 484с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484b) (117 мг, 0,259 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор LiOH (65 мг, 1,549 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (484с) (98 мг, 0,231 ммоль, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,13 (дд, J=11,3,

2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,51 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -112,88, -124,44; МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 58,66; Н, 4,82; Cl, 7,21; N, 2,85; наблюдаемое: С, 58,67; Н, 4,38; Cl, 6,88; N, 2,83.

Схема-485



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (485b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (485а).

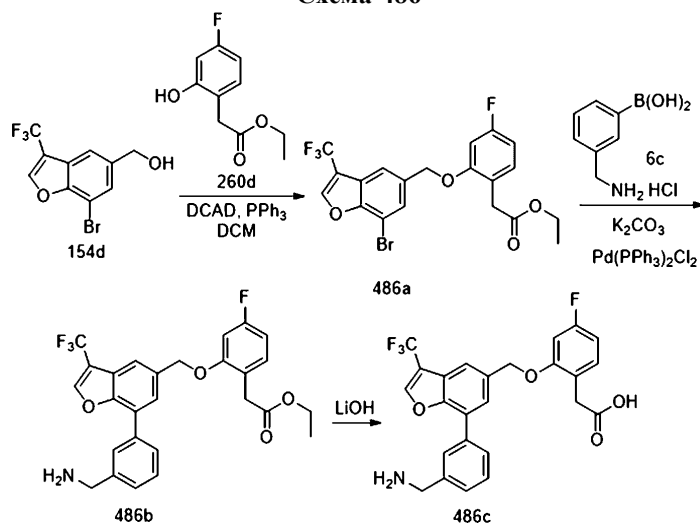
Соединение 485а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484а) (150 мг, 0,353 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (89 мг, 0,529 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37 мг, 0,053 ммоль) и раствор K_2CO_3 (146 мг, 1,058 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (485а) (125 мг, 75% выход) в виде бледно-желтого масла. МС (ЭСИ+): 470,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (485b).

Соединение 485b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (485а) (125 мг, 0,266 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор LiOH (75 мг, 1,787 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (485b) (98 мг, 83% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,60 (с, 3H), 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79-7,62 (м, 2H), 7,59 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,13 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -112,89, -118,53, -123,30; МС (ЭСИ+): 442,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 440,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$: С, 60,32; Н, 4,01; Cl, 7,42; N, 2,93; наблюдаемое: С, 59,98; Н, 3,88; Cl, 7,40; N, 3,17.

Схема-486



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (486с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486а).

Соединение 486а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (2 г, 6,78 ммоль) в DCM (70 мл), используя трифенилфосфин (1,956 г, 7,46 ммоль), этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (260d) (1,612 г, 8,13 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,74 г, 7,46 ммоль) в DCM (70 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486а) (2,3 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,93-7,60 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,24, -112,61.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486б).

Соединение 486б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486а) (220 мг, 0,463 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (104 мг, 0,556 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (192 мг, 1,389 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486б) (192 мг, 83% выход) в виде прозрачного масла;

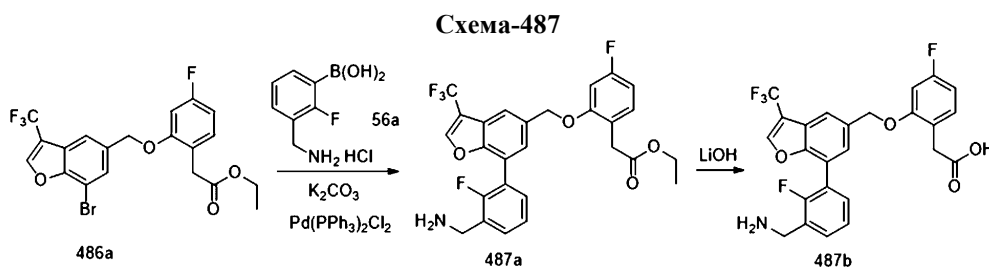
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,08, -112,60; МС (ЭСИ+): 502,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (486с).

Соединение 486с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486б) (0,192 г, 0,383 ммоль) в THF (2 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,048 г, 1,149 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (486с) (135 мг, 75% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,91 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,91 (дт, J=6,9, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 2H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆/D₂O) δ 8,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 6,72 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,99, -112,97. МС (ЭСИ+): 474,1 (M+1); (ЭСИ-): 472,1 (M-1); LC, 2,18 мин, 99,83%; расчет анализа для C₂₅H₁₉F₄NO₄·HCl·0,25H₂O: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; наблюдаемое: C, 58,47; H, 3,80; Cl, 7,06; N, 2,82.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (487б).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (487а).

Соединение 487а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-

(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486а) (220 мг, 0,463 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (114 мг, 0,556 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (192 мг, 1,389 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (487а) (158 мг, 66% выход) в виде прозрачного масла;

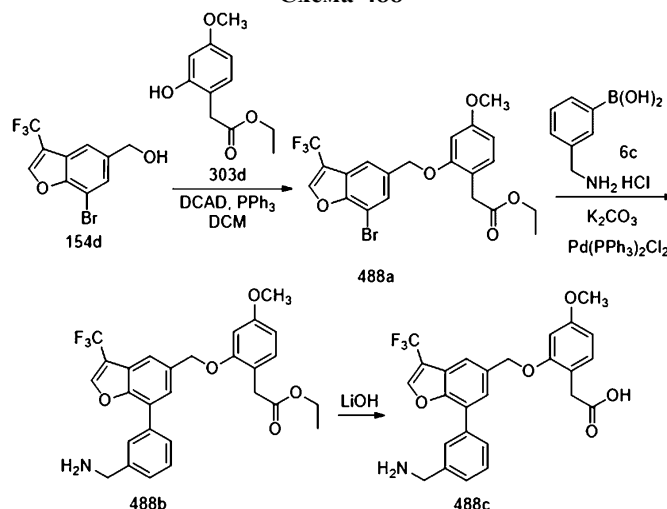
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,48 (тд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,94-3,79 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,09, -112,59, -121,93; МС (ЭСИ+): 520,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (487b).

Соединение 487b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (487а) (0,158 г, 0,304 ммоль) в THF (2 мл), ацетонитриле (1 мл), воде (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,038 г, 0,912 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (487b) (121 мг, 81% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (к, J=1,7 Гц, 1H), 7,97-7,88 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,55 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,01, -112,91, -118,55. МС (ЭСИ+): 492,1 (M+1); (ЭСИ-): 490,1 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₁₈F₅NO₄·HCl: C, 56,88; H, 3,63; Cl, 6,72; N, 2,65; наблюдаемое: C, 56,87; H, 3,48; Cl, 7,01; N, 2,78.

Схема-488



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (488с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488а).

Соединение 488а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (2 г, 6,78 ммоль) в DCM (70 мл), используя трифенилфосфин (1,956 г, 7,46 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (303d) (1,710 г, 8,13 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,74 г, 7,46 ммоль) в DCM (70 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 120 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488а) (1,738 г, 53% выход) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,72 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,25.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488b).

Соединение 488b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488a) (225 мг, 0,462 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (104 мг, 0,554 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (191 мг, 1,385 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488b) (135 мг, 57% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (к, J=1,7 Гц, 1H), 7,87-7,63 (м, 4H), 7,54-7,38 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,08; МС (ЭСИ+): 514,1 (M+1).

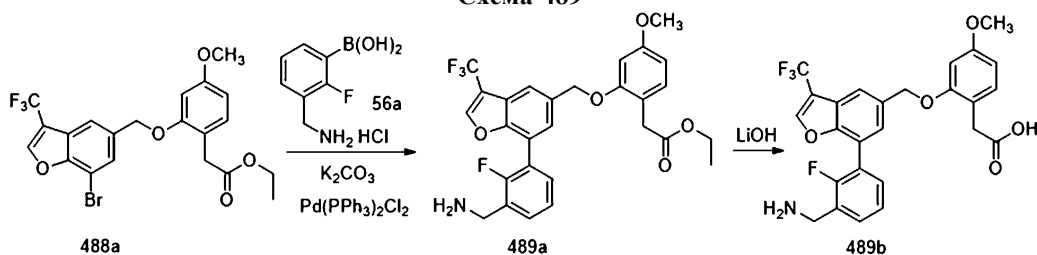
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (488с).

Соединение 488с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488b) (0,132 г, 0,257 ммоль) в THF (1,54 мл), ацетонитриле (0,77 мл), используя 1N водн. раствор моногидрата гидроксида лития (0,771 мл, 0,771 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%]

2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (488с) (117 мг, 94% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,10 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,91 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,10. МС (ЭСИ+): 486,1 (M+1); (ЭСИ-): 484,1 (M-1); расчет анализа для C₂₆H₂₂F₃NO₅·HCl·H₂O: С, 57,84; Н, 4,67; Cl, 6,57; N, 2,59; наблюдаемое: С, 58,06; Н, 4,41; Cl, 6,59; N, 2,73.

Схема-489



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (489b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (489a).

Соединение 489a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488a) (225 мг, 0,462 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (114 мг, 0,556 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,069 ммоль) и раствор K₂CO₃ (191 мг, 1,385 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (489a) (140 мг, 57% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62 (д, J=11,9 Гц, 2H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,96-3,82 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO d₆) δ -58,10, -121,91; МС (ЭСИ+): 532,2 (M+1).

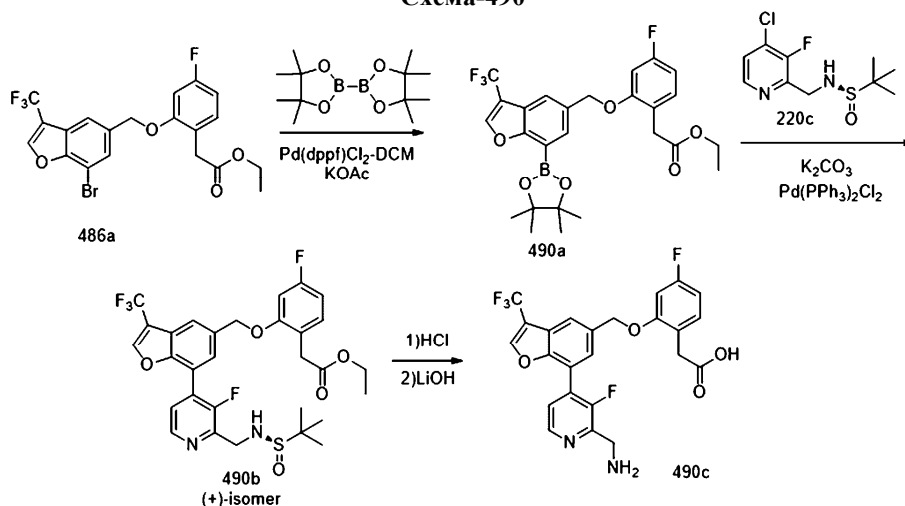
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (489b).

Соединение 489b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (489a) (0,137 г, 0,258 ммоль) в THF (1,55 мл), ацетонитриле (0,773 мл), используя 1N водн. раствор моногидрата гидроксида лития (0,773 мл, 0,773 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством

обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (489b) (115 мг, 89% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (к, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,46 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,49 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,02, -118,53. МС (ЭСИ+): 504,1 (M+1); (ЭСИ-): 502,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$: C, 57,84; H, 4,11; Cl, 6,57; N, 2,59; наблюдаемое: C, 57,47; H, 4,02; Cl, 6,53; N, 2,61.

Схема-490



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (490c).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (490a).

Соединение 490a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (486a) (1,5 г, 3,16 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (1,202 г, 4,73 ммоль), ацетат калия (0,929 г, 9,47 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,258 г, 0,316 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (490a) (1,46 г, 89% выход) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (к, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=1,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,3, 6,9$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,75 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,99 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,03 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -57,99, -112,64.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (490b).

Соединение 490b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (490a) (280 мг, 0,536 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (142 мг, 0,536 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 мг, 0,080 ммоль) и раствор K₂CO₃ (222 мг, 1,608 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (490b) (282 мг, 84% выход) в виде коричневого масла;

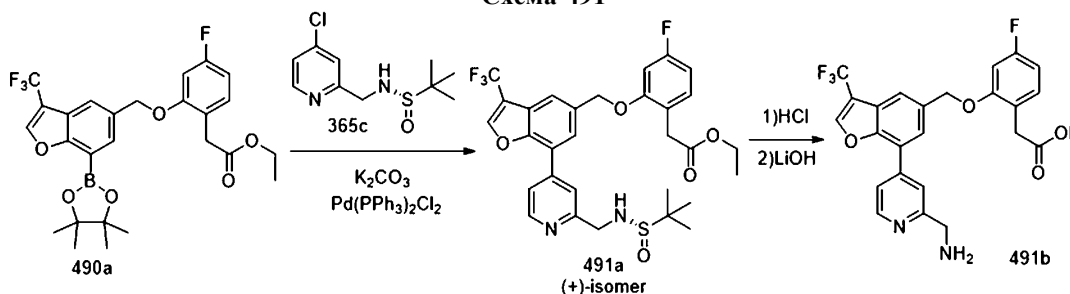
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (к, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,25 (дд, $J=8,4, 6,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,76 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,92-5,79 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,42 (дд, $J=5,8, 2,0$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 625,1 (M+1). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,07, -112,54, -128,19; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +24$ (с=0,1, MeOH).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (490c).

К перемешиваемому раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (490b) (280 мг, 0,448 ммоль) в THF (7,5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,224 мл, 0,897 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (5 мл), ацетонитриле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (105 мг, 2,501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (490c) (51 мг, 23% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,95 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,12-7,95 (м, 1H), 7,83 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,56 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,02, -112,91, -128,49. МС (ЭСИ+): 493,1 (M+1); (ЭСИ-): 491,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₇F₅N₂O₄·HCl·0,5H₂O: C, 53,59; H, 3,56; Cl, 6,59; N, 5,21; наблюдаемое: C, 53,53; H, 3,43; Cl, 6,62; N, 5,30.

Схема-491



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (491b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (491a).

Соединение 491a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (490a) (280 мг, 0,536 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (132 мг, 0,536 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 мг, 0,080 ммоль) и раствор K₂CO₃ (222 мг, 1,608 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 6 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (491a) (235 мг, 72% выход) в виде коричневого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,78 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,96 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,38 (дд, J=6,1, 4,1 Гц, 2H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,17 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 607,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +10 (с=0,15, MeOH).

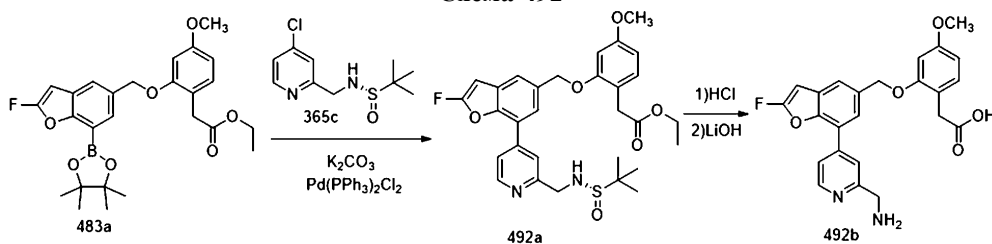
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (491b).

К перемешиваемому раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (491a) (231 мг, 0,381 ммоль) в THF (6 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,190 мл, 0,762 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (4 мл), ацетонитриле (2 мл) и воде (2 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (84 мг, 1,999 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (491b) (93 мг, 52% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (к, J=1,6 Гц, 1H), 8,81 (дд, J=5,3, 0,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 3H), 8,04

(дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 3H), 7,26 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -57,80, -112,92. МС (ЭСИ+): 475,1 (M+1); (ЭСИ-): 473,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,25\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: С, 52,70; Н, 4,10; Cl, 8,10; N, 5,12; наблюдаемое: С, 52,50; Н, 3,92; Cl, 8,50; N, 5,06.

Схема-492



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (492b).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (492a).

Соединение 492a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (483a) (260 мг, 0,537 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (132 мг, 0,537 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (57 мг, 0,081 ммоль) и раствор K_2CO_3 (223 мг, 1,611 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 15 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (492a) (168 мг, 55% выход) в виде коричневого масла;

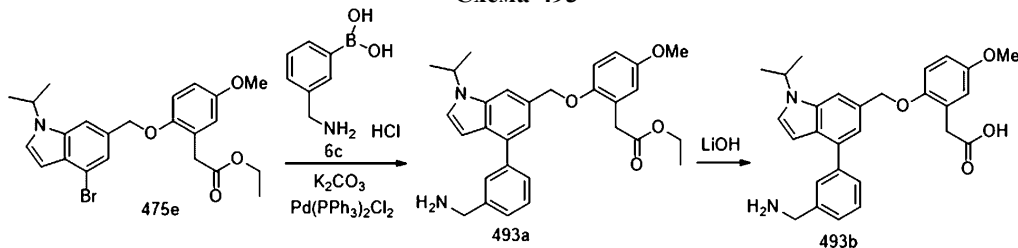
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (дд, J=22,9, 5,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (д, J=31,6 Гц, 1H), 7,93-7,81 (м, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,68 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,56-6,43 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,37 (дд, J=29,3, 4,9 Гц, 2H), 3,93 (кд, J=7,1, 3,9 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (д, J=1,7 Гц, 2H), 1,18 (с, 9H), 1,02-0,93 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 569,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (492b).

К перемешиваемому раствору (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (492a) (168 мг, 0,295 ммоль) в THF (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,148 мл, 0,591 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (5 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (62 мг, 1,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (492b) (77 мг, 60% выход), соль HCl, в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 3H, D_2O заменяемо), 7,98 (с, 1H), 7,90 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53-6,45 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -111,16. МС (ЭСИ+): 437,1 (M+1); (ЭСИ-): 435,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 53,75; Н, 5,03; Cl, 11,57; N, 5,22; наблюдаемое, 53,83; Н, 4,80; Cl, 11,84; N, 5,19.

Схема-493



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (493b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-

метоксифенил)ацетата (493а).

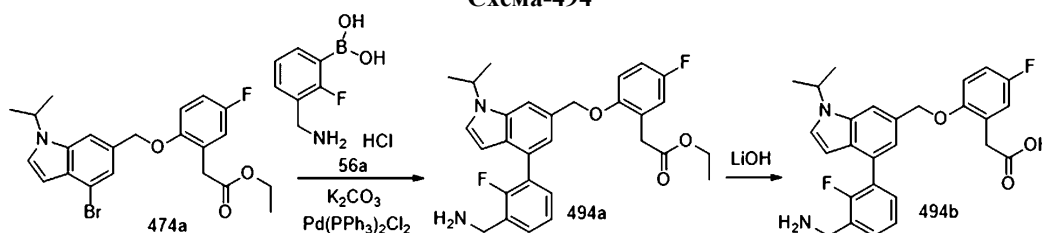
Соединение 493а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (475е) (100 мг, 0,217 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (61 мг, 0,326 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (15 мг, 0,022 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,197 мл, 0,652 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-6% MeOH в DCM) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (493а) (83 мг, 79% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 487 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (493b).

Соединение 493b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (493а) (83 мг, 0,171 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,426 мл, 0,853 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H₂O] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (493b) (60 мг, 77% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,66-6,57 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,81 (п, J=6,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ЭСИ+): 459 (М+1), (ЭСИ-): 457 (М-1).

Схема-494



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (494b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (494а).

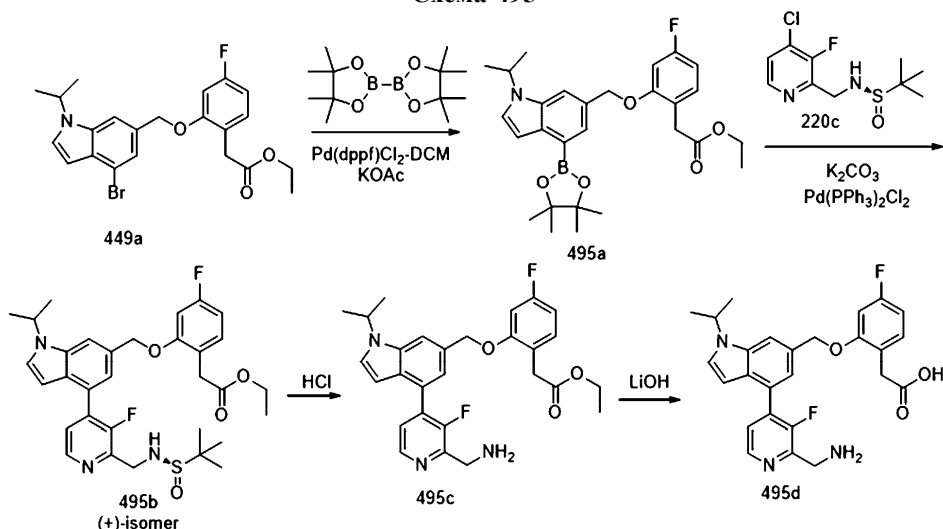
Соединение 494а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474а) (110 мг, 0,245 ммоль) в диоксане (4 мл)/воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (76 мг, 0,368 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (17 мг, 0,025 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,223 мл, 0,736 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (494а) (86 мг, 71% выход) в виде бесцветного масла; МС (ЭСИ+): 493 (М+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (494b).

Соединение 494b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (494а) (86 мг, 0,175 ммоль) в MeOH (3 мл), используя а 2 М водный раствор of гидроксид лития (0,436 мл, 0,873 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H₂O] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (494b) (63 мг, 78% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (с, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,95-6,85 (м, 1H), 6,28 (т, J=2,6 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 (п, J=6,6 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 1,47 (д, J=6,6 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -122,06, -124,61; МС (ЭСИ+): 465 (М+1), (ЭСИ-): 463 (М-1).

Схема-495



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (495d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (495a).

Соединение 495a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (449a) (0,7 г, 1,56 ммоль), используя бис(пинаколато)дйбор (0,60 г, 2,34 ммоль), ацетат калия (0,46 г, 4,68 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,19 г, 0,23 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 24 г, элюировали EtOAc/MeOH=9:1 в гексане от 0% до 10%] этил 2-(4-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (495a) (0,6 г, 78% выход) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,3, 6,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,4, 2,6 Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,76 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,45 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,33 (с, 12H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 496,2 (M+1).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495b).

Соединение 495b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (495a) (300 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (192 мг, 0,73 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 мг, 0,045 ммоль) и раствор K₂CO₃ (251 мг, 1,82 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495b) (300 мг, 83% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+) 598,3 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +22 (с=0,1, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495с).

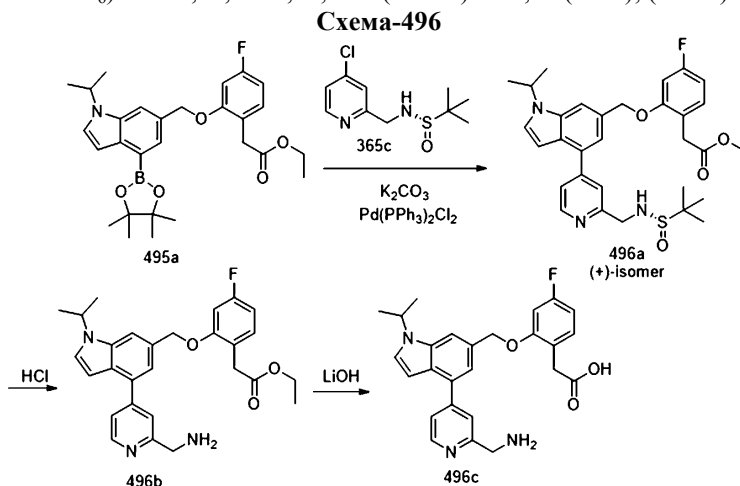
Соединение 495с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495b) (300 мг, 0,50 ммоль) в DCM (4 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,38 мл, 1,51 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM из 0-70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495с) (200 мг, 81% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 494,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (495d).

Соединение 495d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (495с) (200 мг, 0,41 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития

(136 мг, 3,24 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде 0-100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (495d) (140 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (тд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,37 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,83 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -113,44, -130,73; МС (ЭСИ+): 466,20 (M+1); (ЭСИ-): 464,20 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (496c).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496a).

Соединение 496a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (495a) (300 мг, 0,61 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (179 мг, 0,73 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (64 мг, 0,09 ммоль) и раствор K₂CO₃ (251 мг, 1,82 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%) (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496a) (300 мг, 85% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 580,3 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +21$ (с=0,1, MeOH).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496b).

Соединение 496b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496a) (300 мг, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,39 мл, 1,55 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80/DCM из 0-70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496b) (200 мг, 81% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 476,2 (M+1).

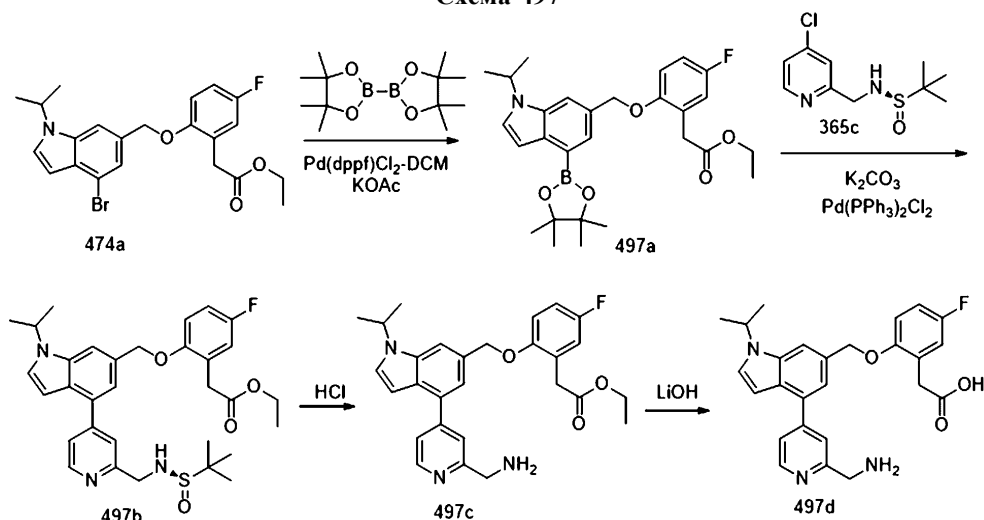
Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (496c).

Соединение 496c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (496b) (200 мг, 0,42 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (141 мг, 3,36 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18 (50 г), элюировали ацетонитрилом в воде 0-100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (496c) (140 мг, 74% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,65 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,11 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,62

(тд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,83 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -114,91; МС (ЭСИ+): 448,20 (M+1); (ЭСИ-): 446,15 (M-1).

Схема-497



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (497d).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (497a).

Соединение 497a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (474a) (0,57 г, 1,271 ммоль), используя бис(пинаколато)дифтор (0,484 г, 1,907 ммоль), ацетат калия (0,374 г, 3,81 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,104 г, 0,127 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали этилацетатом в гексанах 0-6%) этил 2-(5-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (497a) (471 мг, 75% выход) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,68 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=3,2, 0,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,17-7,01 (м, 3H), 6,76 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,85-4,67 (м, 1H), 4,01 (кд, J=7,1, 0,8 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,33 (с, 12H), 1,06 (д, J=7,1 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,26; LC-МС: t_r =3,23 мин; МС (ЭСИ+): 496 (M+1).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497b).

Соединение 497b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (497a) (224 мг, 0,452 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (145 мг, 0,588 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 мг, 0,045 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,411 мл, 1,357 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497b) (255 мг, 97% выход) в виде оранжевого масла; МС (ЭСИ+) 580 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +40$ (с=0,01, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497с).

Соединение 497с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497b) (255 мг, 0,440 ммоль) в DCM (4 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,275 мл, 1,100 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497с) (148 мг, 71% выход) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ЭСИ+): 476 (M+1).

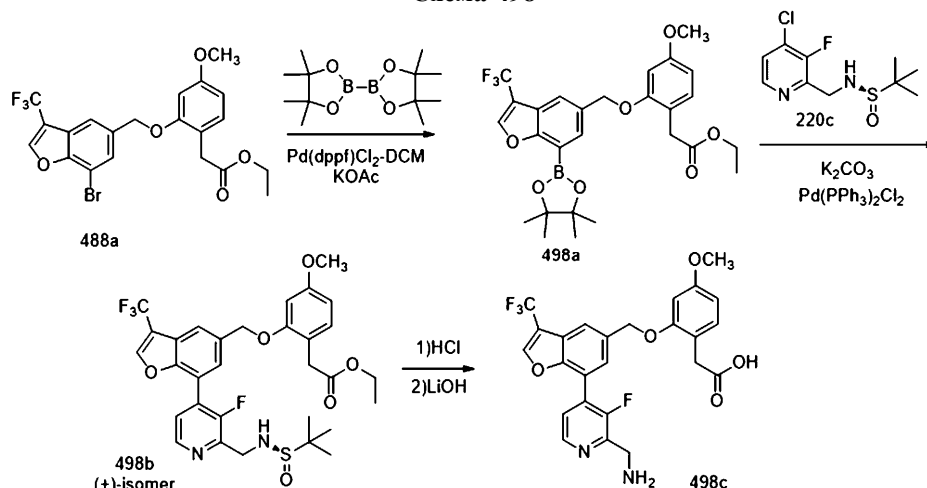
Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (497d).

Соединение 497d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (497с)

(148 мг, 0,311 ммоль) в MeOH (3 мл), используя раствор 2,0 М водн. LiOH (0,778 мл, 1,556 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке (колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде 0-60%) 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (497d) (50 мг, 36% выход) свободное основание в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,02-6,86 (м, 3H), 6,73 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,91-4,75 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -125,21; МС (ЭСИ+): 448 (M+1), (ЭСИ-): 446 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 67,74; Н, 6,01; N, 9,11; обнаруж.: С, 67,54; Н, 5,99; N, 9,13.

Схема-498



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (498с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (498а).

Соединение 498а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (488а) (0,9 г, 1,847 ммоль), используя бис(пинаколато)дистор (0,704 г, 2,77 ммоль), ацетат калия (0,544 г, 5,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,151 г, 0,185 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (498а) (797 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (к, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=2,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,04 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -57,99.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (498b).

Соединение 498b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (498а) (265 мг, 0,496 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (131 мг, 0,496 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (52,2 мг, 0,074 ммоль) и раствор K₂CO₃ (206 мг, 1,488 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (498b) (203 мг, 64% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95-8,87 (м, 1H), 8,55 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,50 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,84 (к, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,42 (дд, $J=5,9, 2,0$ Гц, 2H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,08, -128,17; МС (ЭСИ+): 637,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +25,10$ (с=0,255, MeOH).

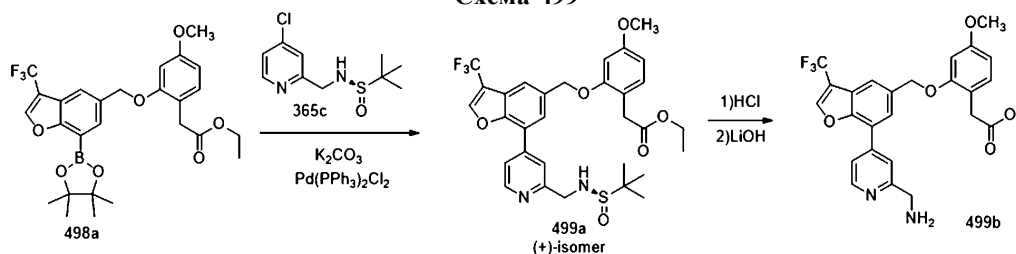
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-

5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (498с).

К перемешиваемому раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (498b) (200 мг, 0,314 ммоль) в THF (5,25 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,157 мл, 0,628 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (3,5 мл), ацетонитриле (1,75 мл) и воде (1,75 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (73 мг, 1,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (498с) (22 мг, 14% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,50 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,03, -128,47; МС (ЭСИ+): 505,1 (M+1); (ЭСИ-): 503,1 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₀F₄N₂O₅·HCl·1,75H₂O: C, 52,46; H, 4,31; Cl, 6,19; N, 4,89; наблюдаемое: C, 52,52; H, 4,00; Cl, 6,36; N, 5,16.

Схема-499



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (499b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (499а).

Соединение 499а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (498а) (265 мг, 0,496 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (122 мг, 0,496 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (52,2 мг, 0,074 ммоль) и раствор K₂CO₃ (206 мг, 1,488 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (499а) (147 мг, 48% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,92-7,83 (м, 2H), 7,78 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,38 (дд, J=6,1, 4,2 Гц, 2H), 3,92-3,86 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,07 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -58,05; МС (ЭСИ+): 619,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +16,84 (с=0,095, MeOH).

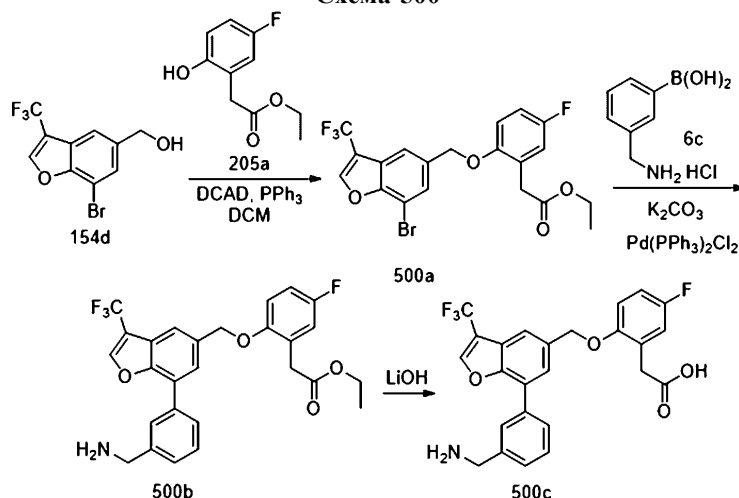
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (499b).

К перемешиваемому раствору (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (499а) (140 мг, 0,226 ммоль) в THF (3,75 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (4,0 М в 1-4-диоксане, 0,113 мл, 0,453 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (2,5 мл), ацетонитриле (1,25 мл) и воде (1,25 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (52,5 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре и концентрировали для удаления THF и ацетонитрила. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (499b) (67 мг, 61% выход), соль HCl, в виде бледно-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,03

(с, 1H), 7,96 (д, J=5,2 Гц, 3H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,55-6,44 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,52 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,00; МС (ЭСИ+): 487,1 (M+1); (ЭСИ-): 485,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 50,45; Н, 4,83; Cl, 8,94; N, 4,71; наблюдаемое: С, 50,32; Н, 4,63; Cl, 8,70; N, 4,38.

Схема-500



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (500с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500а).

Соединение 500а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (1 г, 3,39 ммоль) в DCM (35 мл), используя трифенилфосфин (0,978 г, 3,73 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (205а) (0,806 г, 4,07 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,369 г, 3,73 ммоль) в DCM (35 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 20% этилацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500а) (1,16 г, 72,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,23-6,98 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -58,23, -123,71.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500b).

Соединение 500b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500а) (225 мг, 0,473 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6с) (106 мг, 0,568 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (49,8 мг, 0,071 ммоль) и раствор K_2CO_3 (196 мг, 1,420 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500b) (135 мг, 57% выход) в виде прозрачного масла.

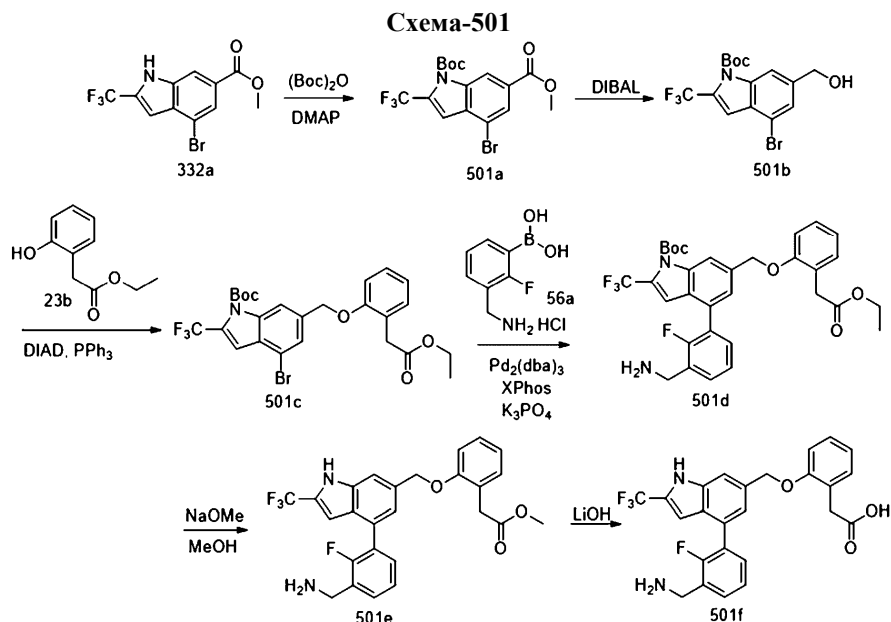
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97-8,82 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 3H), 5,28 (с, 2H), 3,91 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 502,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (500с).

Соединение 500с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (500b) (0,13 г, 0,259 ммоль) в THF (1,6 мл), ацетонитриле (0,8 мл), используя 1N водн. раствор моногидрата гидроксида лития (0,8 мл, 0,8 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (500с) (85 мг, 69% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95-7,86 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,18-7,01 (м, 3H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -

57,98, -123,90; МС (ЭСИ+): 474,1 (M+1); (ЭСИ-): 472,1 (M-1); расчет анализа для $C_{25}H_{19}F_4NO_4 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: C, 57,87; H, 4,08; Cl, 6,83; N, 2,70; наблюдаемое: C, 58,06; H, 3,96; Cl, 6,62; N, 2,72.



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (501f).

Стадия-1. Получение 1-трет-бутил 6-метил 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-1,6-дикарбоксилата (501a).

К суспензии метил 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-6-карбоксилата (332a) (1,05 г, 3,26 ммоль) и (Boc)₂O (1,067 г, 4,89 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре добавляли DMAP (0,040 г, 0,326 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и гасили насыщенным водн. NH₄Cl (25 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, колонка 24 г, элюировали 0-3% EtOAc в гексане) с получением 1-трет-бутил 6-метил 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-1,6-дикарбоксилата (501a) (1,31 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86-8,76 (м, 1H), 8,00 (дт, J=43,0, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=36,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,65 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,51.

Стадия-2. Получение трет-бутил 4-бром-6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (501b).

Соединение 501b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-212, из 1-трет-бутил 6-метил 4-бром-2-(трифторметил)-1H-индол-1,6-дикарбоксилата (501a) (1,31 г, 3,10 ммоль) в DCM (15 мл), используя 1 М DIBAL-H в DCM (7,76 мл, 7,76 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-15% EtOAc в Гексане) трет-бутил 4-бром-6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (501b) (0,89 г, 73% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 5,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,64 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,06; МС (ЭСИ-): 292/294 (M-Вос-1).

Стадия-3. Получение трет-бутил 4-бром-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (501c).

Соединение 501c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 4-бром-6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (501b) (0,89 г, 2,258 ммоль) в толуоле (20 мл), используя трифенилфосфин (1,184 г, 4,52 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,407 г, 2,258 ммоль) и DIAD (0,913 г, 4,52 ммоль) в толуоле (5 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, колонка 24 г, элюировали EtOAc в гексане от 0% до 5%) трет-бутил 4-бром-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2-(трифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (501c) (0,84 г, 67% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=44,2, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=34,6 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,02 (кд, J=7,1, 1,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,63 (с, 9H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -57,18; МС (ЭСИ-): 454/456 (M-Вос-1).

Стадия-4. Получение трет-бутил 4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (501d).

Соединение 501d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из трет-бутил 4-бром-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (501с) (193 мг, 0,347 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты (56а) (107 мг, 0,520 ммоль), раствор 1,27 М водн. K_3PO_4 (0,546 мл, 0,694 ммоль) в воде, $Pd_2(dba)_3$ (32 мг, 0,035 ммоль), XPhos (33 мг, 0,069 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали MeOH в DCM из 0-3%] трет-бутил 4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (501d) (220 мг, 106% выход) в виде бледно-желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,32 (с, 1H), 7,61 (тд, $J=7,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,36 (дт, $J=9,3, 6,3$ Гц, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,92 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,96-3,76 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 1,64 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -56,88, -122,89; МС (ЭСИ+): 601 (M+1).

Стадия-5. Получение метил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (501е).

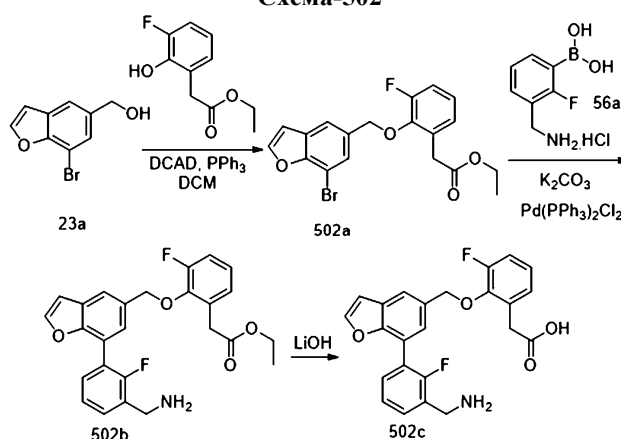
К раствору трет-бутил 4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (501d) (220 мг, 0,366 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOMe (25 мас.% в MeOH) (0,251 мл, 1,099 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выпаривали до сухости с получением метил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (501е) (134 мг, 75% выход) в виде бледно-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 487 (M+1), (ЭСИ-): 485 (M-1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (501f).

Соединение 501f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из метил 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (501е) (134 мг, 0,275 ммоль) в MeOH (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (0,413 мл, 0,826 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% ацетонитрила в воде] 2-(2-((4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-(трифторметил)-1Н-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (501f) (50 мг, 38% выход), литиевой соли, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6+D_2O$) δ 7,83 (с, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84 (дд, $J=14,4, 6,9$ Гц, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,39 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -58,88, -121,66; МС (ЭСИ+): 472 (M+1), (ЭСИ-): 471 (M-1).

Схема-502



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (502с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502а).

Соединение 502а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23 из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (23а) (699 мг, 3,08 ммоль) в DCM (8 мл), используя трифенилфосфин (801 мг, 3,05 ммоль), этил 2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетата (604 мг, 3,05 ммоль; CAS № 1261451-84-6) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1,15 г, 3,13 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки

и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0 до 50% этил-ацетата в гексанах) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502a) (633 мг, 51% выход) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=11,8, 6,1, 3,8$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 5,20-5,05 (м, 2H), 3,98 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -129,82.

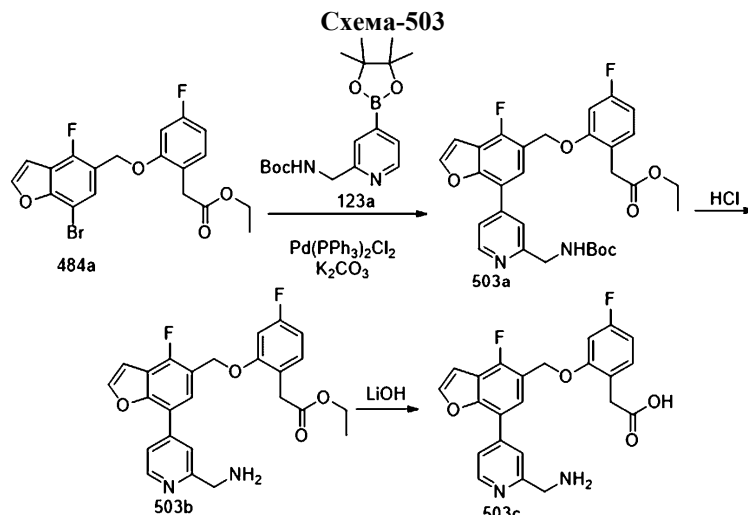
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502b).

Соединение 502b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502a) (150 мг, 0,368 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (93 мг, 0,553 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 мг, 0,055 ммоль) и раствор K₂CO₃ (153 мг, 1,105 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502b) (149 мг, 90% выход) в виде желтого масла. МС (ЭСИ+): 452,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (502c).

Соединение 502c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502b) (149 мг, 0,330 ммоль) в THF/ацетонитриле (6 мл кажд.), используя раствор моногидрата гидроксида лития (82 мг, 1,954 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C18, 50 г, элюировали 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (502c) (79 мг, 57% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (с, 2H), 8,11-8,02 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77-7,58 (м, 2H), 7,52-7,35 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 1H), 7,14-6,98 (м, 3H), 5,17 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -118,58, -129,89. МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₂NO₄·1,1HCl·1,25H₂O: C, 59,31; H, 4,69; Cl, 8,02; N, 2,88; наблюдаемое: C, 59,32; H, 4,59; Cl, 7,94; N, 3,06.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (503c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503a).

Соединение 503a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484a) (177 мг, 0,416 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (123a) (145 мг, 0,434 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 мг, 0,062 ммоль) и раствор K₂CO₃ (173 мг, 1,249 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%) этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503a) (193 мг, 84% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 553,2 (M+1).

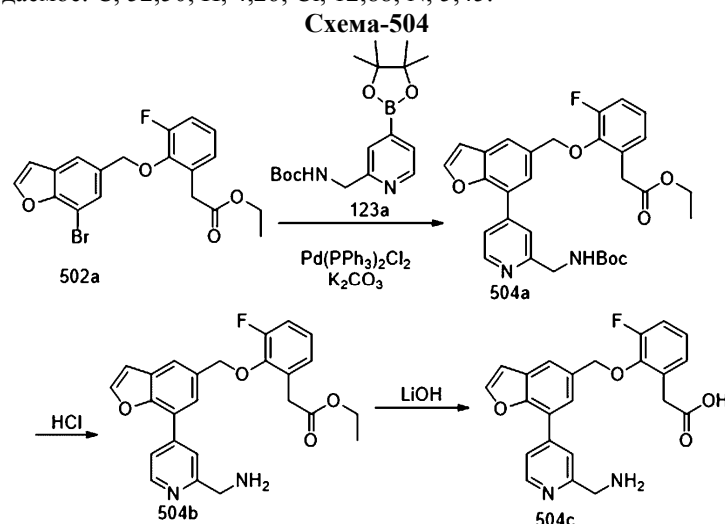
Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503b).

Соединение 503b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503a) (193 мг, 0,349 ммоль) в этаноле (6 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,873 мл, 3,49 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503b) (127 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭСИ+): 453,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (503c).

Соединение 503c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (503b) (127 мг, 0,281 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор LiOH (78 мг, 1,859 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (503c) (78 мг, 66% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,66 (с, 3H), 8,31-8,21 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07-7,92 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,14 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112,82, -121,04. МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 423,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,9\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 52,15; Н, 4,55; Cl, 12,72; N, 5,29; наблюдаемое: С, 52,50; Н, 4,26; Cl, 12,88; N, 5,45.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (504c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504a).

Соединение 504a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502a) (163 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил ((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (123a) (169 мг, 0,506 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 мг, 0,06 ммоль) и раствор K₂CO₃ (166 мг, 1,201 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали DMA80 в DCM от 0% до 70%) этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504a) (214 мг, 100% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 535,2 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504b).

Соединение 504b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504a) (214 мг, 0,4 ммоль) в этаноле (6 мл), используя 4 М HCl в диоксане (1,0 мл, 4 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 72 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали

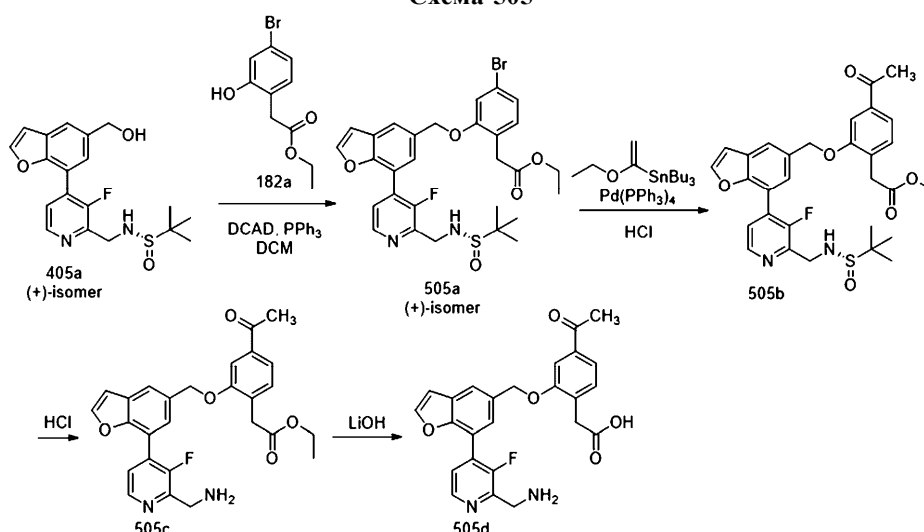
DMA80 в DCM из 0-90%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504b) (70 мг, 40% выход) в виде бесцветного масла. МС (ЭСИ+): 435,1 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (504с).

Соединение 504с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (504b) (70 мг, 0,161 ммоль) в MeOH/THF (6 мл кажд.), используя раствор LiOH (65 мг, 1,549 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (504с) (45 мг, 69% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 3H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,30-7,18 (м, 1H), 7,18-6,99 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,64 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -129,81. МС (ЭСИ+): 407,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 405,2 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1,9\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,95; H, 4,79; Cl, 13,40; N, 5,57; наблюдаемое: C, 54,86; H, 4,56; Cl, 13,21; N, 5,60.

Схема-505



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (505d).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505a).

Соединение 505a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (405a) (900 мг, 2,391 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (776 мг, 2,96 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (182a) (590 мг, 2,277 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1087 мг, 2,96 ммоль) в DCM (30 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали 0 до 50% этилацетата в гексанах) (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505a) (710 мг, 51% выход) в виде бледно-желтоватой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (дд, J=4,9, 0,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,52 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,23-7,05 (м, 3H), 5,84 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,41 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,02; МС (ЭСИ+): 617,20; оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +19,78$ (с=0,445, MeOH).

Стадия-2. Получение (S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505b).

Соединение 505b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-262 из (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505a) (650 мг, 1,053 ммоль) в толуоле (15 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,469 мл, 1,316 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (122 мг, 0,105 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 24 ч в атмосфере азота с последующим гидролизом, используя 3N водн. HCl (1,053 мл, 3,16 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-

хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали от 0% до 50% до 100% в 9:1 этилацетате/метаноле в гексанах) (S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505b) (32 мг, 5%); МС (ЭСИ+): 581,20 (M+1).

Стадия-3. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505c).

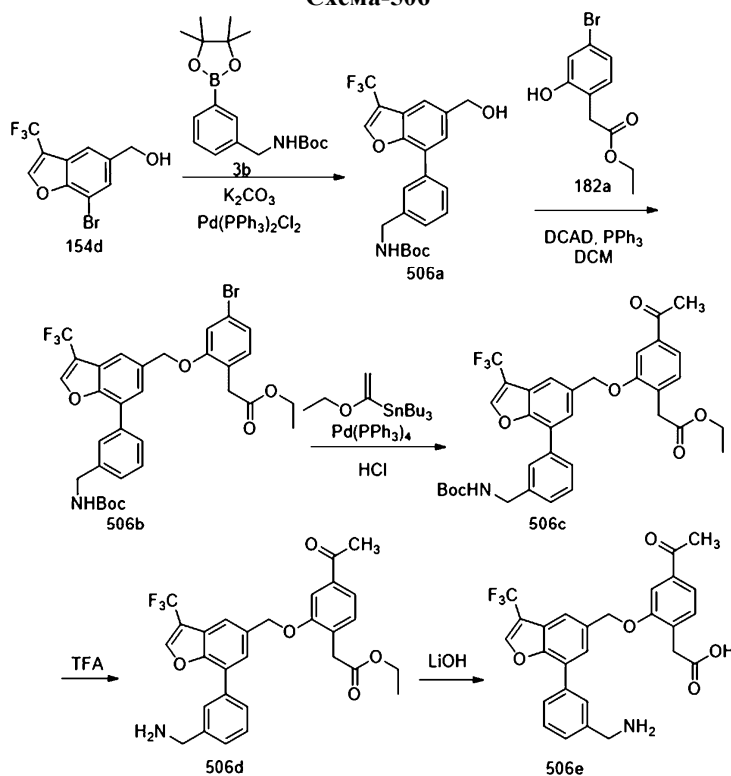
К раствору (S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505b) (30 мг, 0,052 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 3N HCl (0,052 мл, 0,155 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505c), который использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-4. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (505d).

Соединение 505d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (505c) (25 мг, 0,052 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (18 мг, 0,416 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали водой (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 50%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (505d) (4 мг, 19% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 3H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 3H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,45-4,34 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,57 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,28; МС (ЭСИ+): 449,15 (M+1).

Схема-506



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (506e).

Стадия-1. Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (506a).

Соединение 506a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (154d) (1,0 г, 3,39 ммоль) в диоксане (30 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (3b) (1,129 г, 3,39 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (357 мг, 0,508 ммоль) и раствор K₂CO₃ (1,405 г, 10,17 ммоль) в воде (3 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали 0 до 35% этил-

ацетата в гексанах] с получением трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (506a) (1,05 г, 74% выход) в виде светло-коричневого смолоподобного вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (дк, J=12,6, 7,0, 6,2 Гц, 2H), 7,40-7,23 (м, 1H), 5,40 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,10; МС (ЭСИ+): 444,1 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506b).

Соединение 506b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (506a) (550 мг, 1,305 ммоль) в DCM (20 мл), используя трифенилфосфин (445 мг, 1,697 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидрокси)фенил)ацетат (182a) (338 мг, 1,305 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 623 мг, 1,697 ммоль) в DCM (20 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали от 0 до 25% этилацетатом в гексанах) с получением этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506b) (695 мг, 80% выход) в виде светло-коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95-8,78 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 3H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,24-7,10 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,07.

Стадия-3. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506c).

Соединение 506c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-262 из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506b) (570 мг, 0,860 ммоль) в толуоле (20 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,383 мл, 1,075 ммоль) и Pd(PPh $_3$) $_4$ (99 мг, 0,086 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 24 ч в атмосфере азота с последующим гидролизом, используя 3N водн. HCl (0,86 мл, 2,58 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0% до 35%) с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506c) (290 мг, 5% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 3H), 7,68-7,32 (м, 6H), 5,40 (с, 2H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -58,08.

Стадия-4. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506d).

Соединение 506d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506c) (270 мг, 0,432 ммоль) в DCM (6,5 мл), используя TFA (0,665 мл, 8,63 ммоль). Это приводило к получению после обработки этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506d) (225 мг, 99% выход).

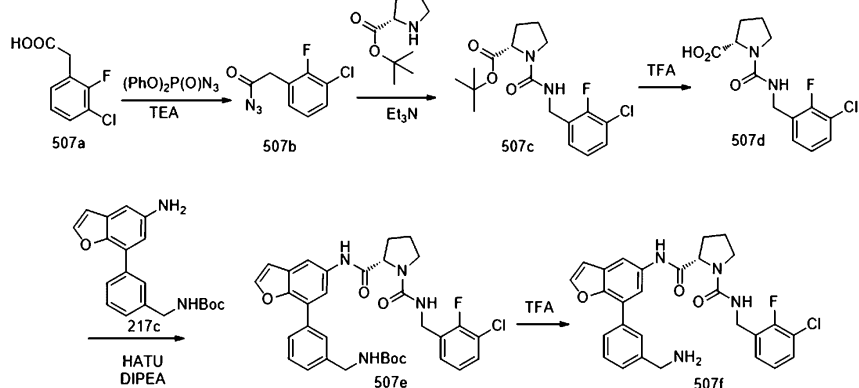
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (к, J=1,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,16 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,06; МС (ЭСИ+): 526,2 (M+1).

Стадия-5. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (506e).

Соединение 506e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (506d) (220 мг, 0,419 ммоль) в THF (2,5 мл), ацетонитрила (1,25 мл), используя 1N водн. раствор моногидрата гидроксида лития (1,25 мл, 1,25 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 24 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 100%] с получением 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (506e) (167 мг, 80% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96-7,80 (м, 3H), 7,68-7,54 (м, 4H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,51 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -58,01; МС (ЭСИ+): 498,2 (M+1).

Схема-507



Получение

(S)-1H-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N1-(3-хлор-2-

фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (507f).

Стадия-1. Получение 2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетилазида (507b)

Дифенилфосфорилиазид (1,182 мл, 5,30 ммоль) добавляли к суспензии 2-(3-хлор-2-фторфенил)уксусной кислоты (507a) (1 г, 5,30 ммоль), TEA (0,739 мл, 5,30 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем очищали посредством быстрой колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, DCM), давая 2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетилазид (507b) (1,1 г, 97% выход).

 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,57-7,50 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 3,92 (с, 2H).

Стадия-2. Получение (S)-трет-бутил 1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксилата (507c)

Суспензию 2-(3-хлор-2-фторфенил)ацетилазида (507b) (1,1 г, 5,15 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли триэтиламин (1,436 мл, 10,30 ммоль), (S)-трет-бутил пирролидин-2-карбоксилат (882 мг, 5,15 ммоль) в THF (10 мл) с последующим перемешиванием при КТ в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, полученный остаток очищали посредством хроматографии [силикагель, (40 г), элюировали гексанами/10% метанолом в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] с получением (S)-трет-бутил 1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксилата (507c) (1,45 г, 4,06 ммоль, 79% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (к, J=6,8, 6,3 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,37-4,18 (м, 2H), 4,13 (дд, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 3,45-3,32 (м, 2H), 2,19-2,03 (м, 1H), 1,94-1,67 (м, 3H), 1,36 (д, J=1,1 Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -122,15; МС (ЭСИ+): 379,1 (M+Na).

Стадия-3. Получение (S)-1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (507d).

Соединение 507d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксилата (507c) (1,42 г, 3,98 ммоль) в DCM (30 мл), используя TFA (4,60 мл, 59,7 ммоль). Это приводило к получению после обработки (S)-1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (507d) (1,19 г, 99% выход) в виде прозрачной пены, которую использовали как есть на следующей стадии. МС (ЭСИ+): 301,1 (M+1).

Стадия-4. Получение (S)-трет-бутил 3-(5-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (507e).

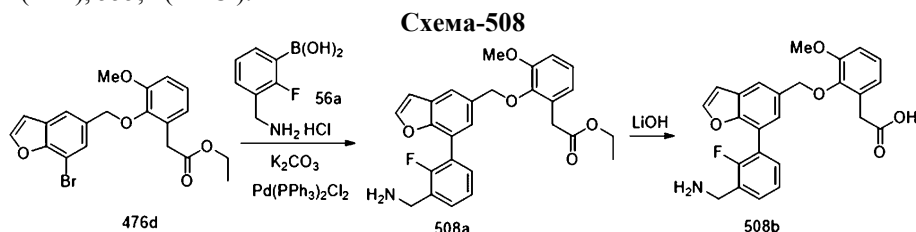
Соединение 507e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из (S)-1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (507d) (80 мг, 0,266 ммоль) в DMF (1 мл), используя трет-бутил 3-(5-аминобензофуран-7-ил)бензилкарбамат (217c) (90 мг, 0,266 ммоль), DIPEA (0,185 мл, 1,064 ммоль) и HATU (152 мг, 0,399 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали 0 до 50% этилацетатом/гексаном], давая (S)-трет-бутил 3-(5-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (507e) (22 мг, 13% выход) в виде светло-коричневой смолы. МС (ЭСИ+): 643,2 (M+Na).

Стадия-5. Получение (S)-N2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N1-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (507f).

Соединение 507f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-трет-бутил 3-(5-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)пирролидин-2-карбоксиамидо)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (507e) (21 мг, 0,034 ммоль) в DCM (0,6 мл), используя TFA (0,052 мл, 0,676 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки обращенно-фазовой хроматографией на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] (S)-1H-(7-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-N1-(3-хлор-2-фторбензил)пирролидин-1,2-дикарбоксиамида (507f) (9 мг, 51% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (с, 1H), 8,28 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,04 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,85-7,74 (м, 2H), 7,58 (дт, J=15,5, 7,7 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=1,7 Гц, 1H), 6,99 (т, J=5,9 Гц, 1H, D₂O заменяемо), 4,53-4,04 (м, 5H), 3,63-3,36 (м, 2H), 2,21-1,88 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -122,16; МС (ЭСИ+): 521,2 (M+1); (ЭСИ-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+Cl).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)-уксусной кислоты (508b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (508a).

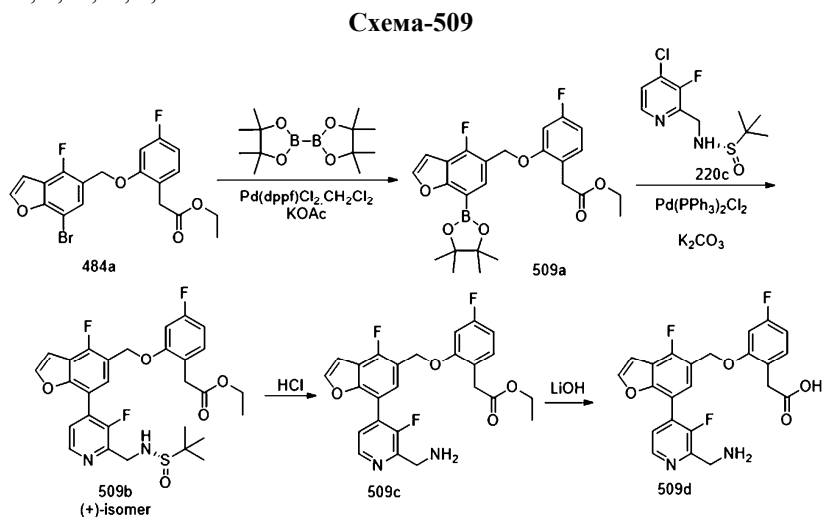
Соединение 508a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476d) (160 мг, 0,382 ммоль) в диоксане (4 мл), воде (1 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (118 мг, 0,572 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27 мг, 0,038 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,347 мл, 1,145 ммоль) нагревание в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 12 г, элюировали 0-3% MeOH в DCM) этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (508a) (127 мг, 72% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,31 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,00 (м, 3H), 6,82 (т, J=4,3 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,88; LC-МС: t=2,16 мин; МС (ЭСИ+): 464 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (508b).

Соединение 508b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (508a) (127 мг, 0,274 ммоль) в MeOH (3 мл), используя а 2,0 М воды. LiOH (0,685 мл, 1,370 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (100 г), элюировали 0-60% MeCN в H₂O с 0,1% HCl] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (508b) (60 мг, 50% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 2H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76-7,60 (м, 2H), 7,52-7,36 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,83 (дт, J=6,5, 2,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,54 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -118,58; МС (ЭСИ+): 436 (M+1), (ЭСИ-): 434 (M-1); расчет анализа для C₂₂H₂₂FNO₅·1,1HCl·H₂O: C, 60,84; H, 5,13; Cl, 7,90; N, 2,84; наблюдаемое: C, 61,09; H, 4,94; Cl, 7,78; N, 3,15.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (509d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (509a).

Соединение 509a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (484a) (299 мг, 0,703 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (268 мг, 1,055 ммоль), ацетат калия (207 мг, 2,109 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (86 мг, 0,105 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 95°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(4-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (509a) (265 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 2H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,26-5,13 (м, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,65, -118,76.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509b).

Соединение 509b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (509a) (262 мг, 0,555 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (191 мг, 0,721 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (58 мг, 0,083 ммоль) и раствор K₂CO₃ (230 мг, 1,664 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 15%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509b) (319 мг, 100% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 575,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +18,56 (с=0,485, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509с).

Соединение 509с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509b) (310 мг, 0,539 ммоль) в этаноле (8 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,8 мл, 3,20 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80/DCM из 0-100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509с) (143 мг, 56% выход) в виде бледно-желтого масла;

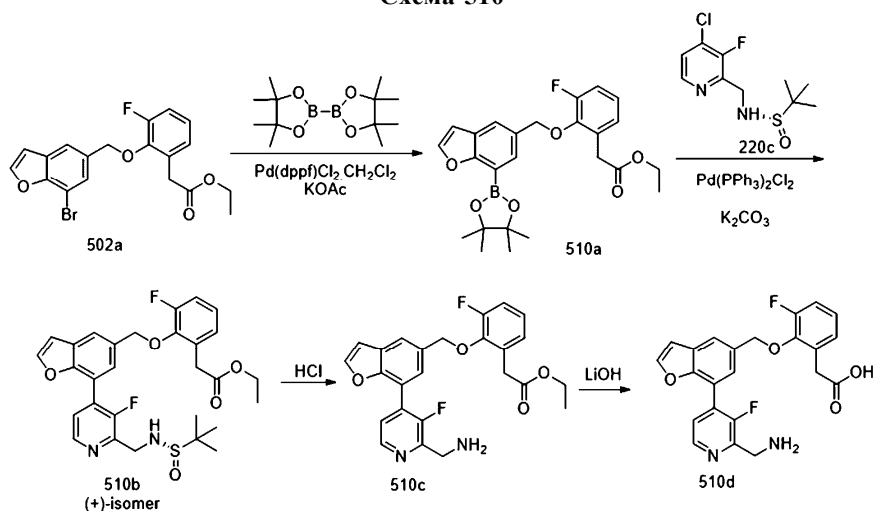
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,15 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=9,7, 9,0, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,84 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 0,90 (т, J=7,7, 6,5 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,55, -121,74, -130,73. МС (ЭСИ+): 471,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (509d).

Соединение 509d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (509с) (140 мг, 0,298 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя LiOH (60 мг, 1,430 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (509d) (89 мг, 68% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 8,84-8,48 (м, 4H), 8,29-8,11 (м, 1H), 7,91-7,66 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,14 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,87, -121,02, -128,52; МС (ЭСИ+): 443,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 441,1 (M-1).

Схема-510



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (510d).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (510а).

Соединение 510а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (502а) (338 мг, 0,830 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (316 мг, 1,245 ммоль), ацетат калия (244 мг, 2,490 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (102 мг, 0,124 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 95°C в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 40%] этил 2-(3-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (510а) (305 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=11,7, 6,1, 3,8 Гц, 1H), 7,08 (тд, J=3,3, 2,4 Гц, 2H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -129,76.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510b).

Соединение 510b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (510а) (300 мг, 0,660 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (227 мг, 0,858 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70 мг, 0,099 ммоль) и раствор K₂CO₃ (274 мг, 1,981 ммоль) в воде (0,5 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 15%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510b) (368 мг, 100% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 557,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +18,69 (с=0,76, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510с).

Соединение 510с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305 из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510b) (360 мг, 0,647 ммоль) в этаноле (8 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,8 мл, 3,20 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80/DCM из 0-100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510с) (180 мг, 62% выход) в виде бледно-желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,30-7,16 (м, 1H), 7,16-7,01 (м, 3H), 5,20 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,94 (к, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1, 1,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -129,75, -130,33. МС (ЭСИ+): 553,2 (M+1).

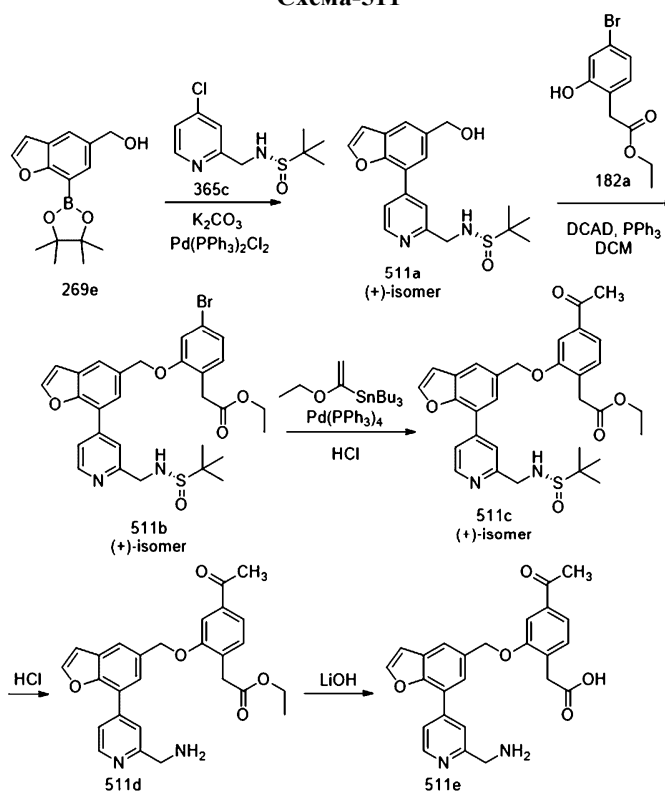
Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (510d).

Соединение 510d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (510с) (175

мг, 0,387 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя LiOH (83 мг, 1,978 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (510d) (115 мг, 70% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (с, 3H), 8,56 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,12-8,03 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,22-7,10 (м, 1H), 7,10-6,95 (м, 3H), 5,13 (с, 2H), 4,30 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,52, -129,88. МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 423,1 (M-1).

Схема-511



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (511e).

Стадия-1. Получение (+)-S)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (511a).

Соединение 511a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (269e) (1,5 г, 5,47 ммоль) в диоксане (60 мл), используя (+)-S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365c) (1,620 г, 6,57 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,576 г, 0,821 ммоль) и раствор карбоната калия (2,269 г, 16,42 ммоль) в воде (7 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 7%] (+)-S)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (511a) (875 мг, 45% выход) в виде грязно-белого смолоподобного твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (дд, $J=5,2$, 0,8 Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,04-8,03 (м, 1H), 7,78 (дд, $J=5,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,62 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,98 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,31 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,65 (дт, $J=5,7$, 0,7 Гц, 2H), 4,45-4,28 (м, 2H), 1,19 (с, 9H); МС (ЭСИ+): 359,10 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +32,77$ (с=0,47, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)-метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511b).

Соединение 511b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-S)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (511a) (750 мг, 2,092 ммоль) в DCM (25 мл), используя трифенилфосфин (713 мг, 2,72 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (182a) (542 мг, 2,092 ммоль) и раствор (E)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 999 мг, 2,72 ммоль) в DCM (25 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали 0 до 5% мета-

нол в DCM) (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511b) (906 мг, 72% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 5,96 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,47-4,28 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,18 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 599,10 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +18,6 (с=0,5, MeOH).

Стадия-3. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511c).

Соединение 511c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-262 из (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511b) (800 мг, 1,334 ммоль) в толуоле (25 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,594 мл, 1,668 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (154 мг, 0,133 ммоль) и нагрев с обратным холодильником в течение 24 ч в атмосфере азота с последующим гидролизом, используя 3N водн. HCl (1,334 мл, 4,00 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 24 г, элюировали 0-5% метанол в DCM) (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511c) (211 мг, 28% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 5,95 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,48-4,25 (м, 2H), 3,99-3,85 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,18 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 563,30 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +25 (с=0,04, MeOH).

Стадия-4. Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511d).

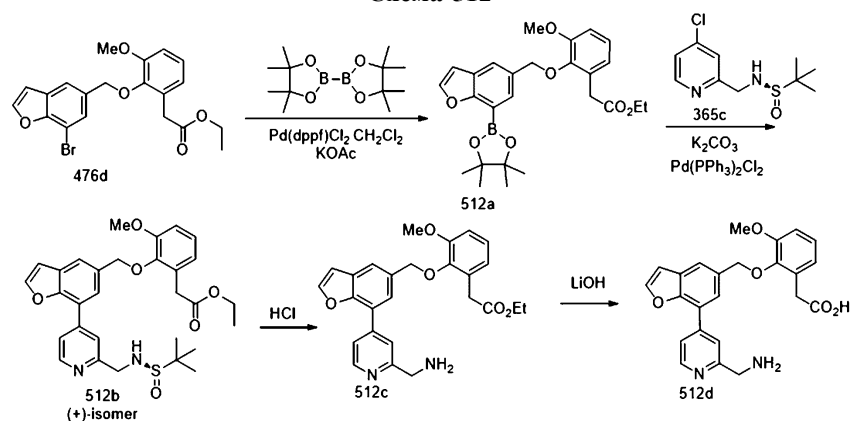
К раствору (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511c) (195 мг, 0,347 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 3N HCl (0,347 мл, 1,040 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухости с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511d) (232 мг) которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭСИ+): 459,20 (M+1); (ЭСИ-) 457,20 (M-1).

Стадия-5. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (511e).

Соединение 511e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (511d) (159 мг, 0,347 ммоль) в THF/MeOH (5 мл кажд.), используя раствор моногидрат гидроксида лития (119 мг, 2,78 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали воде (0,1% HCl)/ацетонитрилом из 0 до 50%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (511e) (84 мг, 56% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,57 (с, 3H); МС (ЭСИ+): 431,10 (M+1).

Схема-512



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (512d).

Стадия-1. Получение этил 2-(3-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (512a).

Соединение 512a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (476d) (600 мг, 1,431 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (545 мг, 2,147 ммоль), ацетат калия (421 мг, 4,29 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (117 мг, 0,143 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 15%] этил 2-(3-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (512a) (670 мг, 100% выход) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,98 (т, J=1,7 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=5,6, 3,6 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,12-1,05 (м, 3H); МС (ЭСИ+): 489 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512b).

Соединение 512b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (512a) (325 мг, 0,697 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (189 мг, 0,767 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,070 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,634 мл, 2,091 ммоль) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 3%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512b) (273 мг, 71% выход) в виде оранжевого масла; МС (ЭСИ+) 551 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +24 (с=0,05, MeOH).

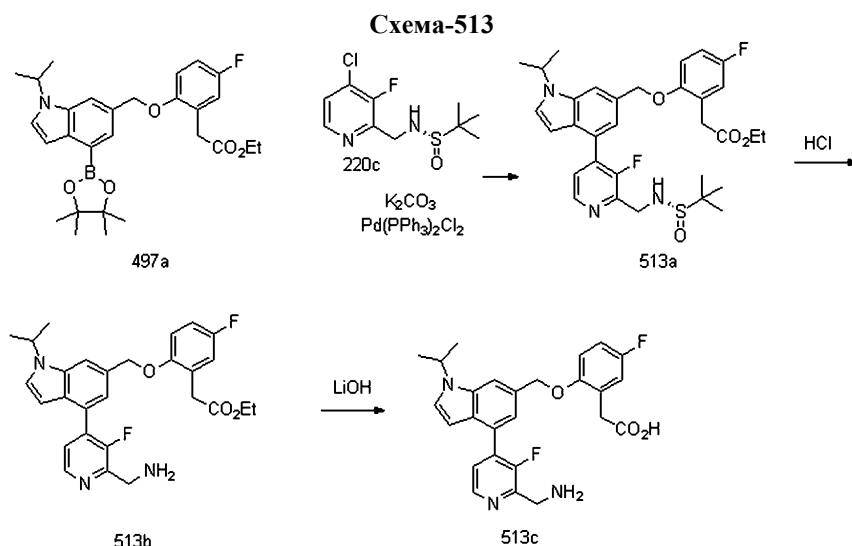
Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512с).

Соединение 512с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512b) (273 мг, 0,496 ммоль) в этаноле (4 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,372 мл, 1,487 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512с) (200 мг, 90% выход) в виде бледно-оранжевого масла, которое использовали как есть в следующей реакции; МС (ЭСИ+) 447 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (512d).

Соединение 512d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (512с) (200 мг, 0,448 ммоль) в этаноле (3 мл), используя 2,0 М водн. LiOH (1,12 мл, 2,24 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) из 0-60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (512d) (145 мг, 77% выход), соль HCl, в виде бледно-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,65-8,29 (м, 3H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,5 Гц, 2H), 6,91-6,78 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,32 (к, J=5,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,55 (с, 2H); МС (ЭСИ+): 419 (M+1), (ЭСИ-): 417 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (513с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513а).

Соединение 513а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (497а) (270 мг, 0,545 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (188 мг, 0,709 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38,3 мг, 0,055 ммоль) и 3,3 М водн. K₂CO₃ (0,495 мл, 1,635 ммоль) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 3%] (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513а) (407 мг, 125% выход) в виде оранжевого масла; МС (ЭСИ+) 598 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513б).

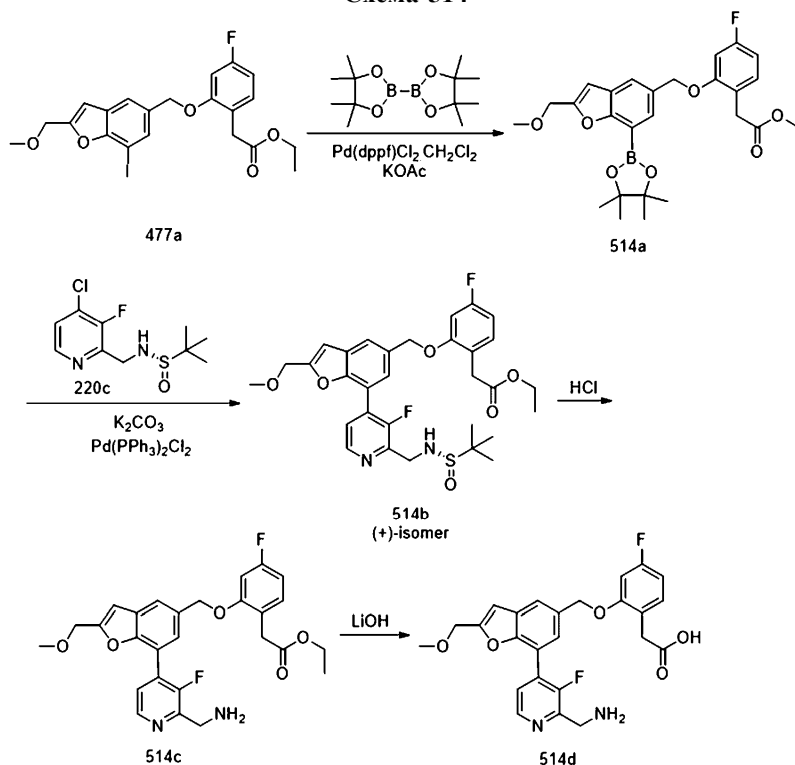
Соединение 513б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513а) (407 мг, 0,681 ммоль), 4 М HCl в диоксане (0,426 мл, 1,7 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513б) в виде бледно-оранжевого масла, которое использовали как есть в следующей реакции; МС (ЭСИ+): 505 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (513с).

Соединение 513с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (513б) (176 мг, 0,357 ммоль) в MeOH (5 мл), используя а 2,0 М водный раствор of гидроксид лития (0,892 мл, 1,783 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде 0-60%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (513с) (17 мг, 10% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70-7,56 (м, 1H), 7,51 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 7,00-6,74 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,98-4,73 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 1,47 (д, J=6,6 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -124,42, -130,91; МС (ЭСИ+): 466,1 (M+1), (ЭСИ-): 464,1 (M-1).

Схема-514



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (514d).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (514a).

Соединение 514a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(4-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (477a) (1,2 г, 2,408 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (1,835 г, 7,22 ммоль), ацетат калия (0,709 г, 7,22 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,295 г, 0,361 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0 до 25%) этил 2-(4-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (514a) (1,05 г, 87% выход) в виде коричневой смолы; МС (ЭСИ+): 521 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514b).

Соединение 514b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (514a) (450 мг, 0,903 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (287 мг, 1,084 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (95 мг, 0,135 ммоль) и раствор K_2CO_3 (374 мг, 2,71 ммоль) в воде (2,4 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 15 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке (силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (соотношение от 1:0 до 1:1)) (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514b) (215 мг, 40% выход) в виде бесцветной смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,78-6,70 (м, 1H), 5,84 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,40 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -112,62, -128,12; МС (ЭСИ+) 601,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +28,57$ (с=0,105, MeOH).

Стадия-3. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514c).

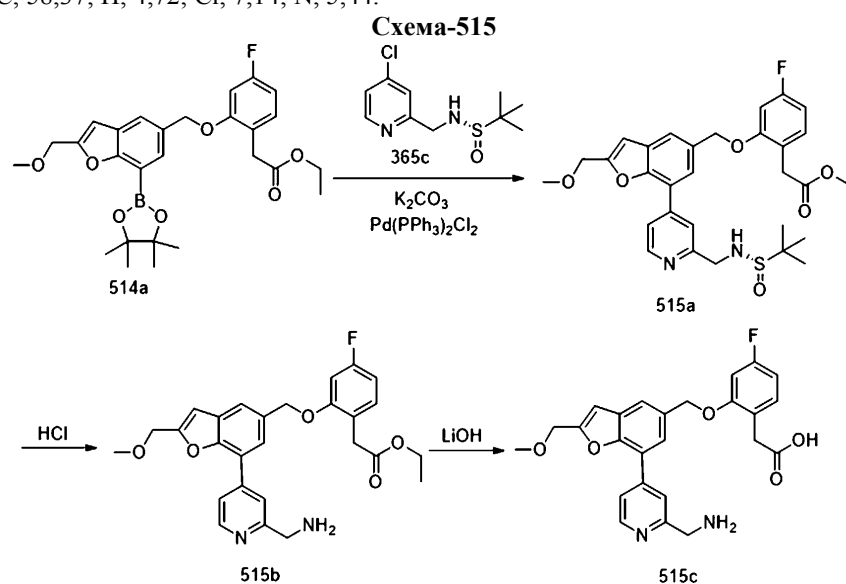
Соединение 514c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514b) (205 мг, 0,341 ммоль) в THF (10 мл), используя 3 М водн. HCl (0,341 мл, 1,024 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в

течение 6 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514с), которое использовали как есть в следующей реакции; МС (ЭСИ+) 497,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (514d).

Соединение 514d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (514с) (0,341 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (6 мл), используя раствор LiOH (117 мг, 2,73 ммоль) в воде (6 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (514d) (49 мг, 31% выход за две стадии), в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,61-8,43 (м, 3H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-6,95 (м, 2H), 6,81-6,62 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,44-4,31 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,30 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,98, -128,63; МС (ЭСИ+) 469,1 (M+1); Расчет анализа для C₂₅H₂₂F₂N₂O₅·HCl·0,5H₂O: C, 58,43; H, 4,71; Cl, 6,90; N, 5,45; наблюдаемое: C, 58,37; H, 4,72; Cl, 7,14; N, 5,44.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (515с).

Стадия-1. Получение (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515а).

Соединение 515а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (514а) (495 мг, 0,993 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (294 мг, 1,192 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 мг, 0,149 ммоль) и раствор K₂CO₃ (412 мг, 2,98 ммоль) в воде (2,4 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 13 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (соотношение от 1:0 до 1:1)] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515а) (135 мг, 23% выход) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 2H), 6,79-6,70 (м, 1H), 5,95 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,46-4,27 (м, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 0,98-0,92 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,61; МС (ЭСИ+): 583,2 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515b).

Соединение 515b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515а) (130 мг, 0,223 ммоль) в THF (10 мл), используя 3 М водн. HCl (0,223 мл, 0,669 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 6 ч. Это приводило к

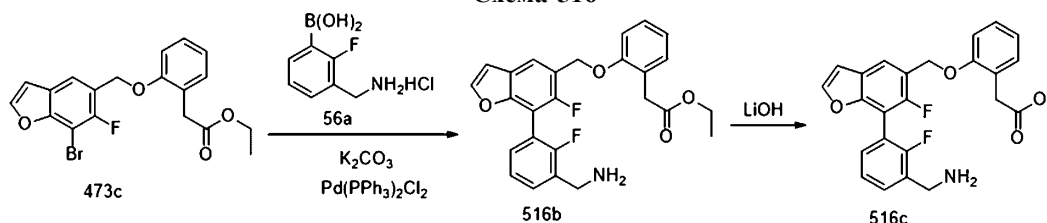
получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515b), которое использовали как есть в следующей реакции; МС (ЭСИ+): 479,2 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (515с).

Соединение 515с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (515b) (0,223 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл), используя раствор водн. LiOH (76 мг, 1,784 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (515с) (49 мг, 31% выход за две стадии), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,02 (дд, J=11,6, 2,5 Гц, 1H), 6,78-6,70 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,39-4,19 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,34 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -112,95; МС (ЭСИ+) 451,1 (M+1); Расчет анализа для C₂₅H₂₃FN₂O₅·1,45HCl·H₂O: C, 57,60; H, 5,11; Cl, 9,86; N, 5,37; наблюдаемое: C, 57,46; H, 5,10; Cl, 9,60; N, 5,36.

Схема-516



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (516с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (516b).

Соединение 516b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473с) (150 мг, 0,368 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56а) (93 мг, 0,553 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38,8 мг, 0,055 ммоль) и раствор K₂CO₃ (153 мг, 1,105 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере Ar при нагревании при 100°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (516b) (101 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

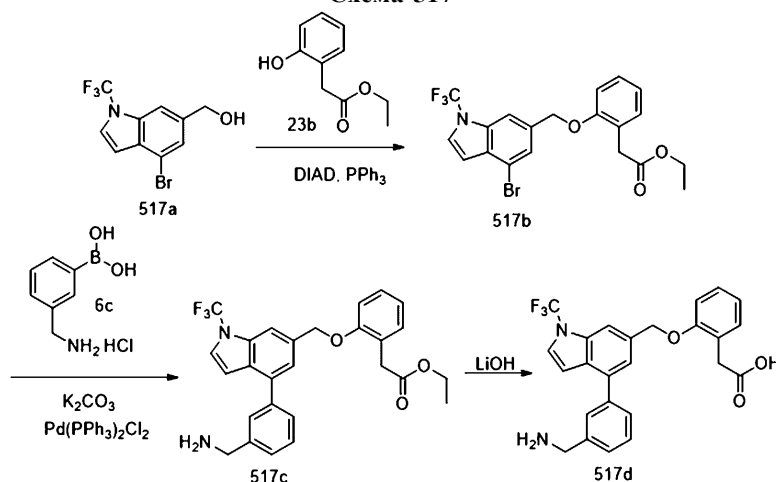
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09-7,99 (м, 1H), 7,85 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,37-7,13 (м, 4H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,6, 6,5 Гц, 3H). МС (ЭСИ+): 452,1 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (516с).

Соединение 516с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (516b) (98 мг, 0,217 ммоль) в ацетонитриле/THF (6 мл), используя раствор гидроксида лития (72 мг, 1,716 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (516с) (70 мг, 76% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,93 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -117,07, -125,48; МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₂NO₄: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; наблюдаемое: C, 60,06; H, 4,49; Cl, 7,46; N, 3,04.

Схема-517



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (517d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-бром-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517b).

Соединение 517b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (4-бром-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метанола (517a) (0,4 г, 1,360 ммоль), используя трифенилфосфин (0,464 г, 1,768 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23b) (0,319 г, 1,768 ммоль) и DIAD (0,358 мг, 1,768 ммоль) в THF (15 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 40 г, элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0% до 40%) этил 2-(2-((4-бром-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517b) (0,4 г, 65% выход) в виде бледно-желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,07-3,94 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,06 (тд, $J=7,1$, 1,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -55,23; МС (ЭСИ+): 479 (M+Na).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517c).

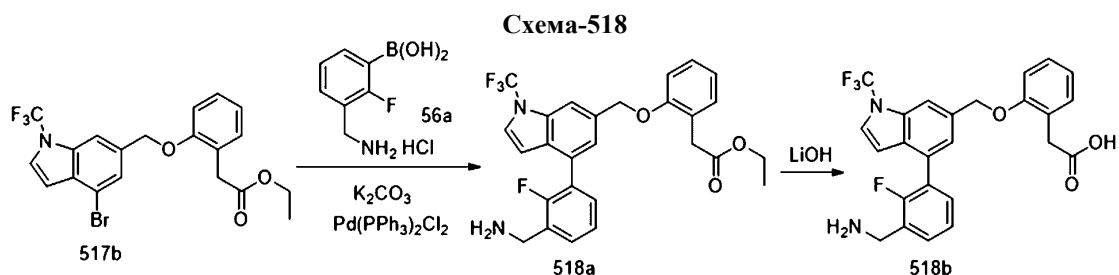
Соединение 517c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-бром-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517b) (200 мг, 0,438 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (6c) (79 мг, 0,526 ммоль), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (46,2 мг, 0,066 ммоль) и раствор K $_2$ CO $_3$ (182 мг, 1,315 ммоль) в воде (1 мл) нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-50%] этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517c) (212 мг, 71% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 3H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,95-6,85 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,90 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,03-0,88 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -55,14; МС (ЭСИ+): 483,10 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (517d).

Соединение 517d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517c) (150 мг, 0,311 ммоль) в THF/MeOH (6 мл кажд.), используя раствор LiOH (104 мг, 2,487 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ацетонитрилом в воде из 0-100%] 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (517d) (105 мг, 74% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,83 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 3H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,80 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,38 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -55,10; МС (ЭСИ+): 455,2 (M+1), (ЭСИ-): 453,10 (M-1); расчет анализа для C $_25$ H $_21$ F $_3$ N $_2$ O $_3$ ·0,75H $_2$ O: C, 64,17; H, 4,85; N, 5,99; обнаруж.: C, 63,92; H, 4,75; N, 6,00.



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (518b).

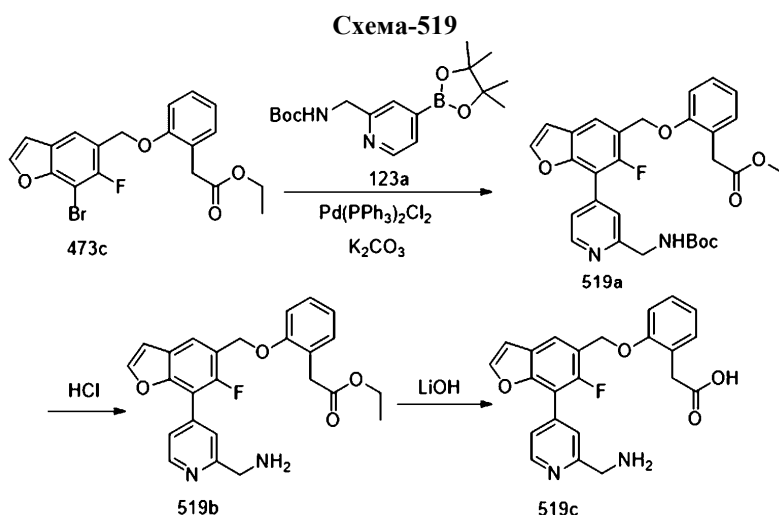
Стадия-1. Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (518a).

Соединение 518a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517b) (200 мг, 0,438 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновую кислоту гидрохлорид (56a) (117 мг, 0,57 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (46,2 мг, 0,066 ммоль) и раствор K₂CO₃ (182 мг, 1,315 ммоль) в воде (1 мл) нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-50%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (518a) (180 мг, 82% выход) в виде желтого сиропа; ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -55,09, -122,64; МС (ЭСИ+): 501,20 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (518b).

Соединение 518b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (518a) (180 мг, 0,360 ммоль) в THF/MeOH (8 мл кажд.), используя раствор LiOH (121 мг, 2,88 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ацетонитрилом в воде из 0-100%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (518b) (135 мг, 79% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82-7,75 (м, 2H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -55,05, -121,11; МС (ЭСИ+): 473,1 (M+1), (ЭСИ-): 471,1 (M-1); расчет анализа для C₂₅H₂₀F₄N₂O₃·0,5H₂O: C, 62,37; H, 4,40; N, 5,82; обнаруж.: C, 62,33; H, 4,32; N, 5,89.



Получение 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (519c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519a).

Соединение 519a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-(7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473c) (154 мг, 0,378 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат

(123a) (171 мг, 0,512 ммоль), раствор K_2CO_3 (157 мг, 1,134 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (39,8 мг, 0,057 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом в DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519a) (202 мг, 100% выход) в виде темного масла; МС (ЭСИ+): 535,20 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519b).

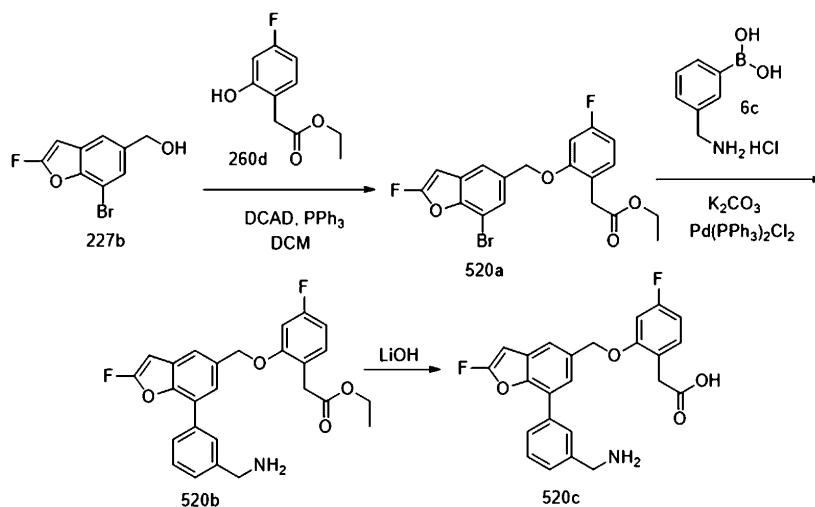
Соединение 519b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519a) (202 мг, 0,378 ммоль) в этаноле (6 мл), используя 4 М HCl (0,945 мл, 3,78 ммоль) в диоксане с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 36 ч. Это приводило к получению после обработки этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519b) (164 мг, 100% выход), соль HCl, в виде коричневого твердого вещества, которое использовали как есть на следующей стадии-3; МС (ЭСИ+): 435,15 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (519c).

Соединение 519c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (519b) (164 мг, 0,377 ммоль) в THF (3 мл) и ацетонитриле (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (72 мг, 1,716 ммоль) в воде (2 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ACN в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (519c) (48 мг, 31% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 3H), 8,12 (с, 1H), 8,01-7,86 (м, 2H), 7,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,40-4,23 (м, 2H), 3,56 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -127,48; МС (ЭСИ+): 407,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 405,1 (M-1); расчет анализа для $C_{23}H_{19}FN_2O_4 \cdot 1,75HCl \cdot 2,5H_2O$: C, 53,61; H, 5,04; Cl, 12,04; N, 5,44; наблюдаемое: C, 53,53; H, 4,86; Cl, 11,89; N, 5,42.

Схема-520



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (520c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520a).

Соединение 520a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (227b) (1,3 г, 5,31 ммоль) в DCM (60 мл), используя трифенилфосфин (1,531 г, 5,84 ммоль), этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (260d) (1,262 г, 6,37 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 2,143 г, 5,84 ммоль) в DCM (30 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 80 г, элюировали этилацетатом в гексанах от 0 до 25%) этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520a) (1,44 г, 63,8% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,64 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=6,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,03 (к, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1, 1,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -110,37, -110,39; МС (ЭСИ+): 448,9 (M+1).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-

фторфенил)ацетата (520b).

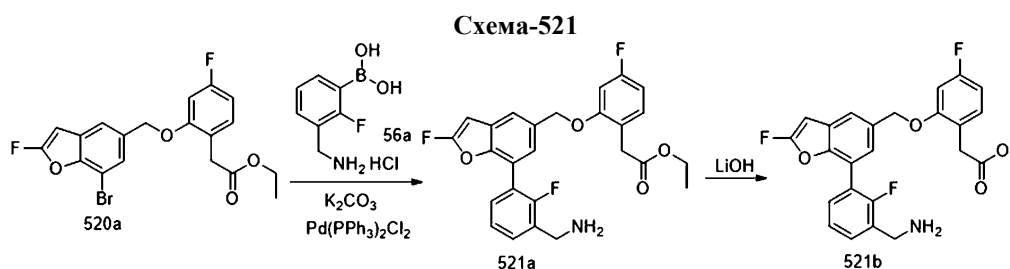
Соединение 520b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520a) (220 мг, 0,475 ммоль) в диоксане (8 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновую кислоту гидрохлорид (6с) (107 мг, 0,570 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50,0 мг, 0,071 ммоль) и раствор K₂CO₃ (197 мг, 1,425 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520b) (197 мг, 92% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (с, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (дт, J=14,3, 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 0,99 (т, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,64, -112,65; МС (ЭСИ+): 452,20 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (520с).

Соединение 520с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520b) (195 мг, 0,432 ммоль) в THF (2,60 мл) и ацетонитрила (1,3 мл), используя 1N водн. LiOH (1,296 мл, 1,296 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 35 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюировали ацетонитрилом в воде (0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (520с) (101 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,25 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,40 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,94 (с, 1H), 7,85 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,46, -112,93; МС (ЭСИ+): 424,1 (M+1), (ЭСИ-): 422,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl·H₂O: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; наблюдаемое: C, 60,41; H, 4,62; Cl, 7,28; N, 2,92.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (521b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (521a).

Соединение 521a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1 из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520a) (202 мг, 0,475 ммоль) в диоксане (8 мл), используя (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновую кислоту гидрохлорид (56a) (117 мг, 0,570 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50,0 мг, 0,071 ммоль) и раствор K₂CO₃ (197 мг, 1,425 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревали в атмосфере аргона при 100°C в течение 4 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM из 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (521a) (220 мг, 99% выход) в виде прозрачного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,64-7,60 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-6,95 (м, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,52-6,38 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,98 (тд, J=7,1, 1,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,61, -112,65, -122,02; МС (ЭСИ+): 470,1 (M+1).

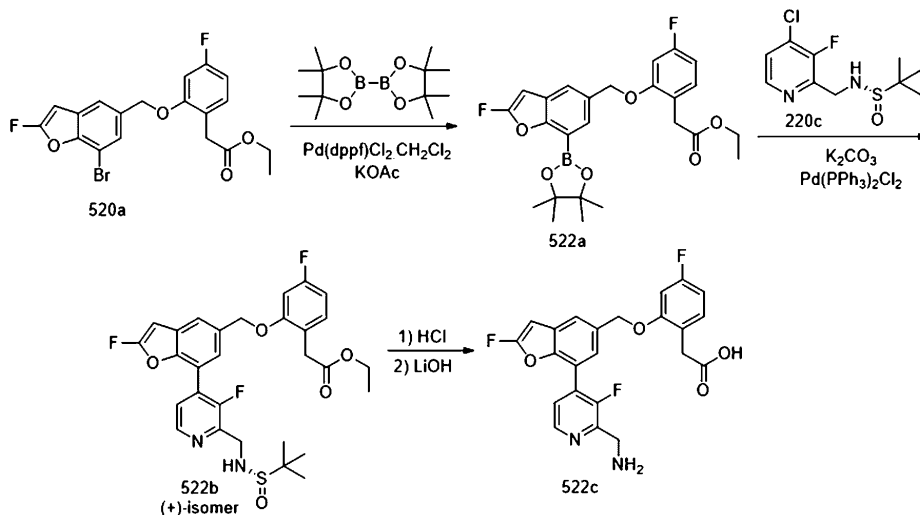
Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (521b).

Соединение 521b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (521a) (217 мг, 0,462 ммоль) в THF (2,8 мл) и ацетонитрила (1,4 мл), используя 1N водн. LiOH (1,387 мл, 1,387 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 35 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [C18 (50 г), элюирова-

ли ацетонитрилом в воде (0,1% HCl) из 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (521b) (101 мг, 55% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,77-7,62 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,74 (тд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=6,5, 1,1$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,51, -113,03, -118,73; МС (ЭСИ+): 442,1 (M+1), (ЭСИ-): 440,1 (M-1); расчет анализа для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot 0,85\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 58,78; Н, 4,29; Cl, 6,14; N, 2,86; наблюдаемое: С, 59,07; Н, 4,39; Cl, 6,42; N, 2,85.

Схема-522



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (522с).

Стадия-1. Получение этил 2-(4-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (522а).

Соединение 522а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (520а) (0,84 г, 1,975 ммоль), используя бис(пинаколато)дистор (0,752 г, 2,96 ммоль), ацетат калия (0,582 г, 5,93 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,161 г, 0,198 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 90°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 40%] этил 2-(4-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (522а) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=10,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,74 (тд, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,63, -112,69.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (522b).

Соединение 522b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (522а) (220 мг, 0,466 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (123 мг, 0,466 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,070 ммоль) и раствор K₂CO₃ (193 мг, 1,397 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (522b) (160 мг, 60% выход) в виде коричневого масла; МС (ЭСИ+) 575,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} = +18,46$ (с=0,065, MeOH).

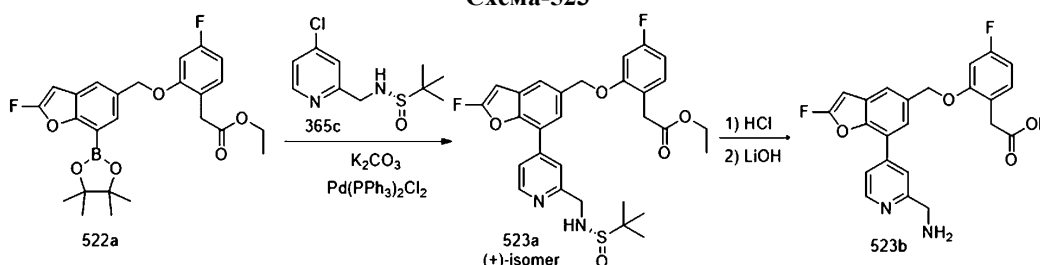
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (522с).

Соединение 522с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (522b) (155 мг, 0,27 ммоль) в THF (4,50 мл), используя 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,135 мл, 0,539 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (3,0 мл) и ацетонитрила (1,5 мл), добавляли 1N водн. LiOH (1,5 мл, 1,5 ммоль) и перемешивали при комнат-

ной температуре в течение 48 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (522с) (43 мг, 36% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,59-8,49 (м, 3H, D₂O заменяемо), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,51-4,20 (м, 2H), 3,56 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -111,11, -112,90, -128,53; МС (ЭСИ+): 443,1 (M+1); (ЭСИ-): 441,1 (M-1); расчет анализа для C₂₃H₁₇F₃N₂O₄·HCl·1,5H₂O: С, 54,61; Н, 4,18; Cl, 7,01; N, 5,54; наблюдаемое: С, 54,87; Н, 4,17; Cl, 6,94; N, 5,50.

Схема-523



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (523b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (523а).

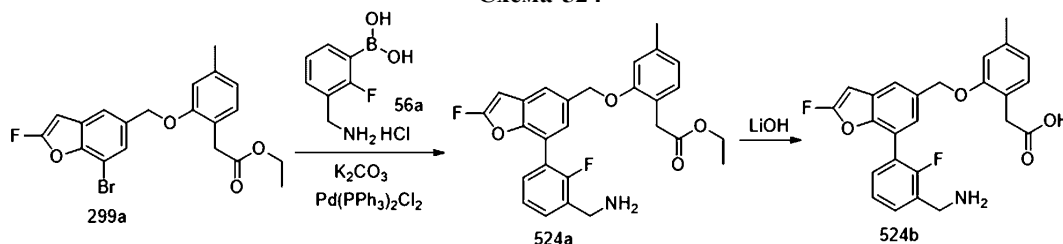
Соединение 523а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(4-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (522а) (220 мг, 0,466 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (115 мг, 0,466 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 мг, 0,070 ммоль) и раствор K₂CO₃ (193 мг, 1,397 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (523а) (140 мг, 54% выход) в виде коричневого масла; МС (ЭСИ+) 557,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +27,69 (с=0,065, MeOH).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (523b).

Соединение 523b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (523а) (135 мг, 0,243 ммоль) в THF (3,75 мл), используя 4 M HCl в 1,4-диоксане, (0,121 мл, 0,485 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (2,5 мл) и ацетонитрила (1,25 мл), добавляли 1N водн. LiOH (1,25 мл, 1,250 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка С-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (523b) (53 мг, 52% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 3H, D₂O заменяемо), 8,00 (с, 1H), 7,90 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=U,3, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,44-4,21 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -111,05, -112,94; МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); (ЭСИ-): 423,1 (M-1); расчет анализа для C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·1.5HCl·1.75H₂O: С, 54,10; Н, 4,54; Cl, 10,41; N, 5,49; наблюдаемое: С, 53,72; Н, 4,32; Cl, 10,77; N, 5,49.

Схема-524



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (524b).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (524a).

Соединение 524a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299a) (200 мг, 0,475 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (56a) (117 мг, 0,570 ммоль), раствор K_2CO_3 (197 мг, 1,424 ммоль) в воде (0,8 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (50,0 мг, 0,071 ммоль) при нагревании при $100^\circ C$ в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (524a) (125 мг, 57% выход) в виде прозрачного масла;

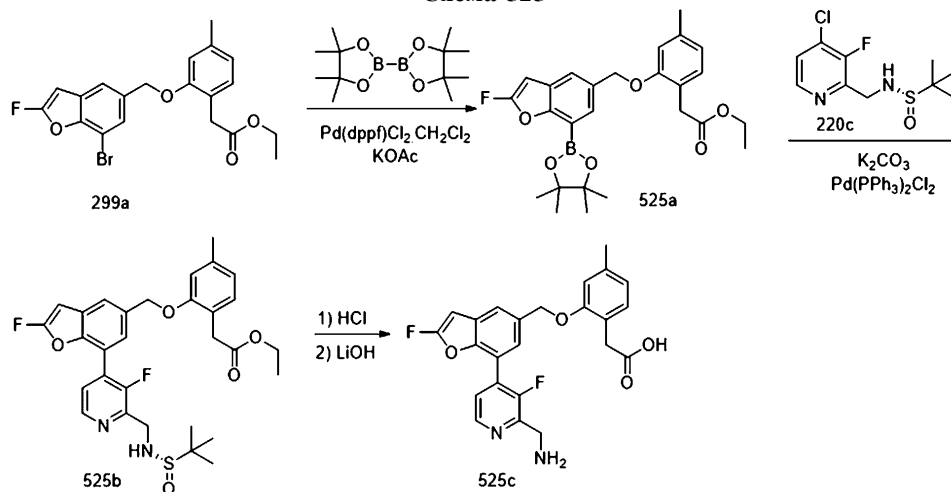
1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,67 (с, 1H), 7,61 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 0,98 (т, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111,72, -122,00; МС (ЭСИ+): 466,2 (M+1).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (524b).

Соединение 524b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (524a) (120 мг, 0,258 ммоль) в ацетонитриле/THF (0,45/0,90 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,773 мл, 0,773 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 35 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (содерж. 0,1% водн. HCl) от 0 до 100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (524b) (90 мг, 80% выход), гидрохлоридная соль, в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,77-7,61 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111,62, -118,60; МС (ЭСИ+): 438,10 (M+1), (ЭСИ-): 436,10 (M-1); расчет анализа для $C_{25}H_{21}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 61,04; H, 4,92; Cl, 7,21; F, 7,72; N, 2,85; наблюдаемое: C, 61,05; H, 4,78; Cl, 7,19; N, 2,93.

Схема-525



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (525c).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525a).

Соединение 525a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (299a) (1 г, 2,374 ммоль), используя бис(пинаколато)дидбор (0,904 г, 3,56 ммоль), ацетат калия (0,699 г, 7,12 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,194 г, 0,237 ммоль) в безводном диоксане (35 мл) в атмосфере аргона при нагревании при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (40 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 40%] этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525a) в виде

бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,38-6,33 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,99 (к, J=6,7 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,72.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525b).

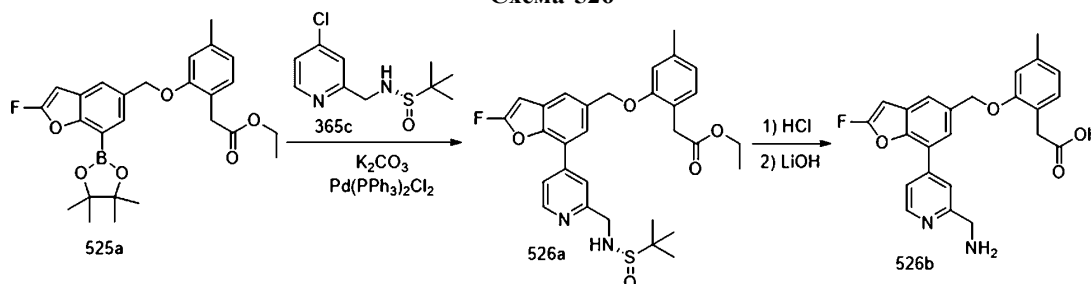
Соединение 525b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525a) (220 мг, 0,470 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (124 мг, 0,470 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49,5 мг, 0,070 ммоль) и раствор K₂CO₃ (195 мг, 1,409 ммоль) в воде (1,0 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525b) (230 мг, 86% выход) в виде коричневого масла; МС (ЭСИ+) 571,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +21,33 (с=0,075, MeOH).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (525с).

Соединение 525с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525b) (225 мг, 0,394 ммоль) в THF (4 мл), используя 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,197 мл, 0,789 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (4 мл) и ацетонитрила (2 мл), добавляли 1N водн. LiOH (2,0 мл, 2,000 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (525с) (53 мг, 31% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,44-4,31 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,19, -128,53; МС (ЭСИ+): 439,1 (M+1); (ЭСИ-): 437,1 (M-1); расчет анализа для C₂₄H₂₀F₂N₂O₄·HCl·H₂O: С, 58,48; Н, 4,70; Cl, 7,19; N, 5,68; наблюдаемое: С, 58,18; Н, 4,57; Cl, 6,91; N, 5,67.

Схема-526



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (526b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (526a).

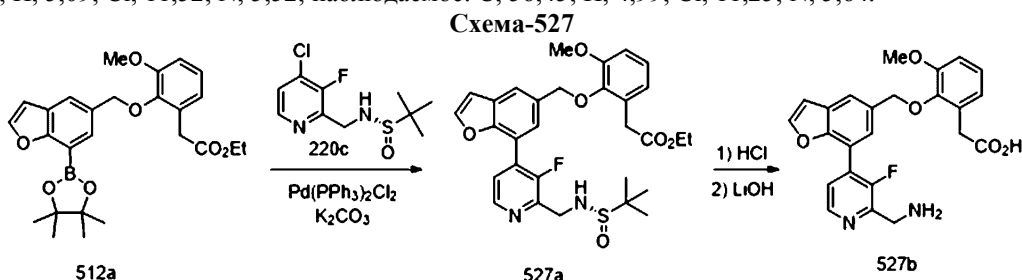
Соединение 526a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (525a) (220 мг, 0,470 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (116 мг, 0,470 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49,5 мг, 0,070 ммоль) и раствор K₂CO₃ (195 мг, 1,409 ммоль) в воде (1 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (24 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 30%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (526a) (120 мг, 46% выход) в виде коричневого масла; МС (ЭСИ+): 553,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +57,14 (с=0,035, MeOH).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (526b).

Соединение 526b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-

(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (526a) (115 мг, 0,208 ммоль) в THF (3,30 мл), используя 4 М HCl в 1,4-диоксане, (0,104 мл, 0,416 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (2,2 мл) и ацетонитрила (1,1 мл), добавляли 1N водн. LiOH (1,1 мл, 1,100 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (526b) (35 мг, 40% выход), в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 3H, D $_2$ O заменяемо), 8,01 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J=4,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,38-4,23 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,29 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -111,18; МС (ЭСИ+): 421,1 (M+1); (ЭСИ-): 419,1 (M-1); расчет анализа для C $_{24}$ H $_{21}$ FN $_2$ O $_4$ ·1,65HCl·1,5H $_2$ O: C, 56,79; H, 5,09; Cl, 11,52; N, 5,52; наблюдаемое: C, 56,45; H, 4,99; Cl, 11,25; N, 5,64.



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (527b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (527a).

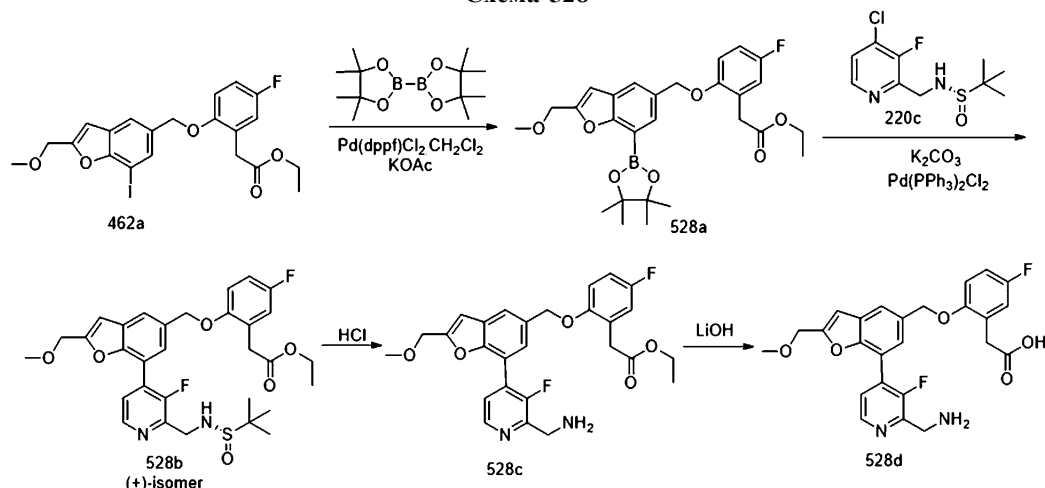
Соединение 527a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(3-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (512a) (407 мг, 0,873 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (254 мг, 0,960 ммоль), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (61,3 мг, 0,087 ммоль) и раствор K $_2$ CO $_3$ (362,1 мг, 2,62 ммоль) в воде (0,8 мл) нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [(силикагель 12 г, элюировали MeOH в DCM от 0% до 3%)] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (527a) (412 мг, 83% выход) в виде оранжевого масла; МС (ЭСИ+) 569,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +36,19$ (с=0,105, MeOH).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (527b).

Соединение 527b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (527a) (412 мг, 0,725 ммоль) в EtOH (4 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,543 мл, 2,174 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. К данной реакционной смеси добавляли EtOH (3 мл), 2,0 М раствор моногидрата гидроксида лития (1,545 мл, 3,09 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 100 г, элюировали ацетонитрилом в воде (содерж. 0,1% водн. HCl) от 0% до 60%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (527b) (119 мг, 44% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73-8,49 (м, 4H, 3H D $_2$ O заменяемо), 8,12 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 6,91-6,77 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,48-4,30 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,56; МС (ЭСИ+): 437,1 (M+1); (ЭСИ-): 435,1 (M-1); расчет анализа для C $_{24}$ H $_{21}$ FN $_2$ O $_5$ ·1,3HCl·H $_2$ O: C, 57,44; H, 4,88; Cl, 9,18; N, 5,58; наблюдаемое: C, 57,22; H, 4,68; Cl, 9,18; N, 5,62.

Схема-528



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (528с).

Стадия-1. Получение этил 2-(5-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (528а).

Соединение 528а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(5-фтор-2-((7-иодо-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (462а) (1,2 г, 2,408 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (1,835 г, 7,22 ммоль), ацетат калия (0,709 г, 7,22 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,295 г, 0,361 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 62 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке (силикагель, элюировали EtOAc в гексане от 0 до 33%) этил 2-(5-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (528а) (898 мг, 75% выход) в виде коричневой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,16-7,03 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,34 (с, 12H), 1,10-1,01 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -124,05; МС (ЭСИ+): 521,20 (M+Na).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (528b).

Соединение 528b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (528а) (420 мг, 0,843 ммоль) в диоксане (18 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (268 мг, 1,011 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (89 мг, 0,126 ммоль) и раствор K₂CO₃ (349 мг, 2,53 ммоль) в воде (2,2 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 20 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке (силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате (соотношение от 1:0 до 1:1)) (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (528b) (250 мг, 49% выход) в виде бесцветной смолы;

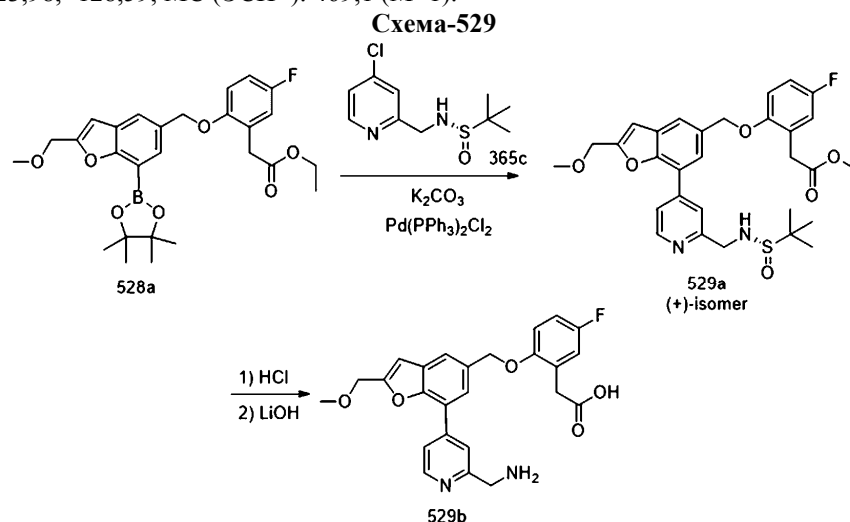
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 5,84 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,44-4,36 (м, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -123,94, -128,08; МС (ЭСИ+): 601,2 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +24,24 (с=0,165, MeOH).

Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (528с).

Соединение 528с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (528b) (245 мг, 0,408 ммоль) в THF (10 мл), используя 3 М водн. HCl (0,408 мл, 1,224 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (7 мл) и MeOH (7 мл), добавляли раствор LiOH (140 мг, 3,26 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (528с) (77 мг, 40% выход за

две стадии), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72-8,59 (м, 4H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,16-7,01 (м, 4H), 5,24 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,42-4,30 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,30 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -123,98, -128,59; МС (ЭСИ+): 469,1 (M+1).



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (529b).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (529a).

Соединение 529a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(5-фтор-2-((2-(метоксиметил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (528a) (440 мг, 0,883 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (261 мг, 1,06 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (93 мг, 0,132 ммоль) и раствор K₂CO₃ (366 мг, 2,65 ммоль) в воде (2,4 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель, элюировали гексанами/10% метанола в этилацетате от 0% до 33%] (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (529a) (278 мг, 54% выход) в виде бесцветной смолы;

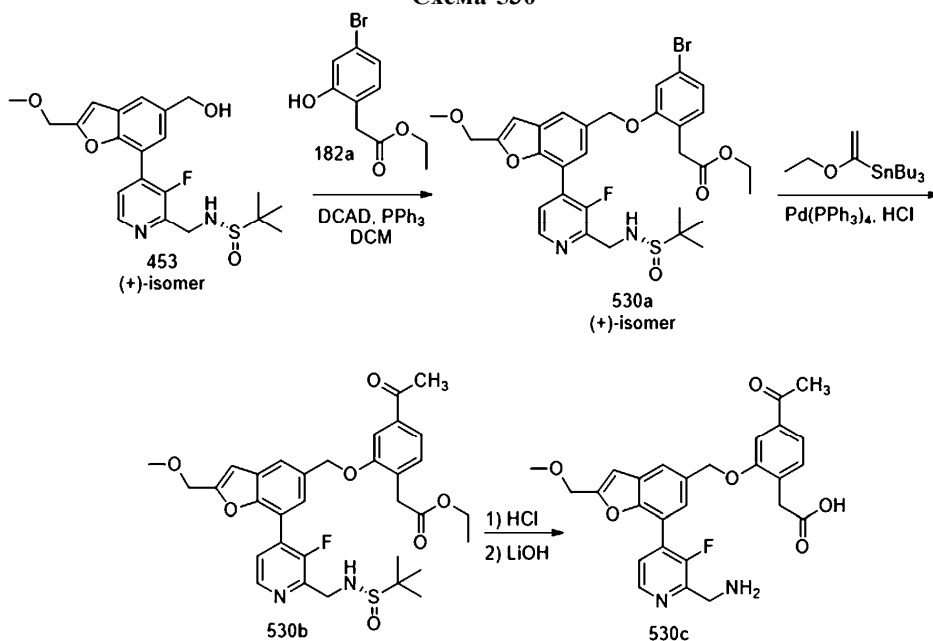
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,68 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 5,94 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,46-4,26 (м, 2H), 3,93 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -123,97, МС (ЭСИ+) 583,3 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +20,69$ (с=0,145, MeOH).

Стадия-2. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (529b).

Соединение 529b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (529a) (250 мг, 0,429 ммоль) в THF (10,0 мл), используя 3 М HCl (0,429 мл, 0,1,287 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (7 мл) и метаноле (7,0 мл) добавляли 1N водн. LiOH (147 мг, 3,43 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (529b) (73 мг, 38% выход), соль HCl, в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,53 (с, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,19-7,01 (м, 4H), 5,26 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,35-4,25 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,34 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -124,00; МС (ЭСИ+): 451,15 (M+1); (ЭСИ-): 449,20 (M-1).

Схема-530



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (530с).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530а).

Соединение 530а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-23, из (+)-(S)-N-((3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (453а) (1,05 г, 2,497 ммоль) в DCM (30 мл), используя трифенилфосфин (0,851 г, 3,25 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (182а) (0,647 г, 2,497 ммоль) и (E)-бис(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,192 г, 3,25 ммоль) в DCM (10 мл). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали этилацетата/метанол (9:1) в гексанах от 0% до 50%] (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530а) (1,33 г, 81%);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,84 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,46-4,34 (м, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ЭСИ+): 662,1 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +22,35 (с=0,68, MeOH).

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530б).

Соединение 530б получали из (+)-(S)-этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530а) (1,3 г, 1,965 ммоль) в толуоле (10 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,875 мл, 2,456 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,227 г, 0,196 ммоль) при нагревании при 120°C в течение 22 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель, 40 г, элюировали этилацетата/метанол (9:1) в гексанах от 0% до 50%] (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530б) (485 мг, 40%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,84 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,43-4,38 (м, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,00-0,93 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -128,05; МС (ЭСИ+): 625,25 (M+1); оптическое вращение [α]_D = +8 (с=0,1, MeOH).

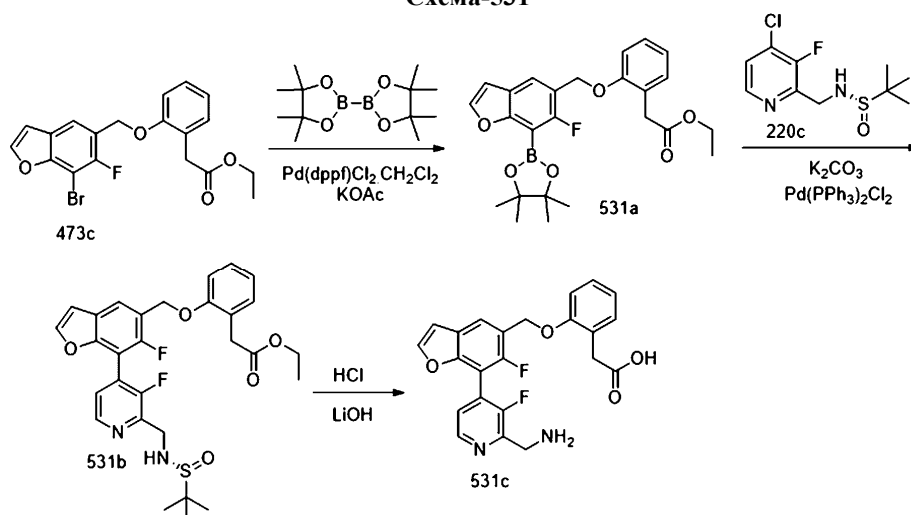
Стадия-3. Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (530с).

Соединение 530с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из (+)-(S)-этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (530б) (450 мг, 0,720 ммоль) в THF (15 мл), используя 3 M HCl (0,720 мл, 2,161 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF

(7 мл) и метаноле (7 мл), добавляли раствор LiOH (247 мг, 5,76 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 40%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (530с) (259 мг, 73% выход), соль HCl, в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,53 (т, J=5,9 Гц, 3H, D $_2$ O заменяемо), 7,90 (с, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 3H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,44-4,31 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,57 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -128,57; МС (ЭСИ+): 493,1 (M+1); (ЭСИ-).

Схема-531



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (531с).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((6-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531а).

Соединение 531а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((7-бром-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (473с) (314 мг, 0,771 ммоль), используя бис(пинаколато)дидбор (294 г, 1,157 ммоль), ацетат калия (227 мг, 2,313 ммоль) и Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$ (94 мг, 0,116 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 95°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали EtOAc в гексане от 0 до 40%] этил 2-(2-((6-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531а) (181 мг, 52%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10-8,03 (м, 1H), 7,88 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111,29.

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531b).

Соединение 531b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((6-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531а) (178 мг, 0,392 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220с) (156 мг, 0,588 ммоль), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (41 мг, 0,059 ммоль) и раствор K $_2$ CO $_3$ (162 мг, 1,175 ммоль) в воде (0,5 мл) в атмосфере азота нагревали при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали метанолом/DCM от 0% до 15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531b) (218 мг, 100% выход) в виде желтого масла; МС (ЭСИ+): 557,2 (M+1).

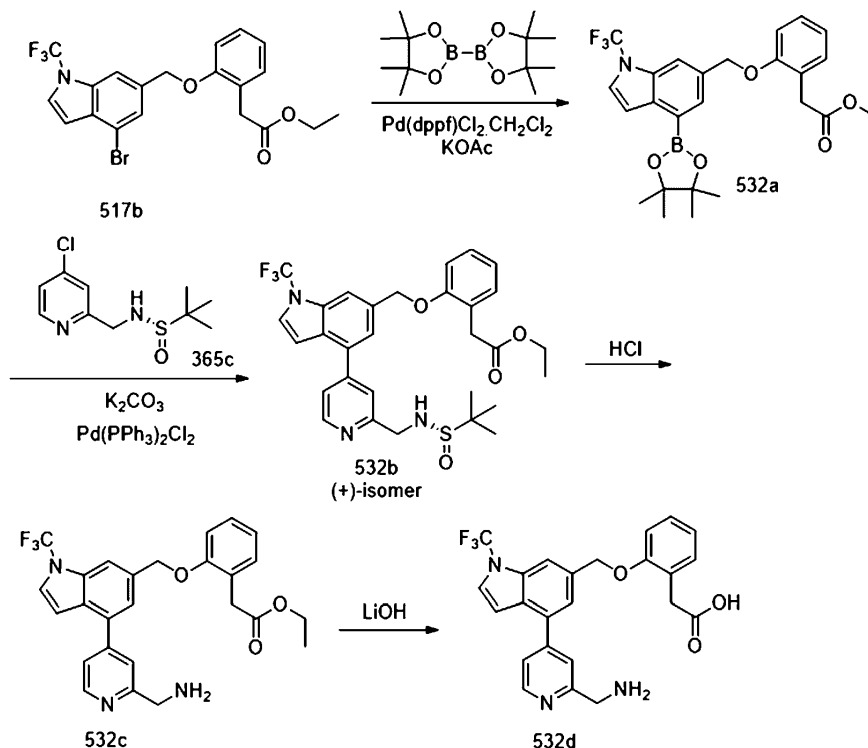
Стадия-3. Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (531с).

Соединение 531с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-499, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (531b) (218 мг, 0,392 ммоль), в этаноле (6 мл), используя 4 М HCl в диоксане (1 мл, 4,0 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Полученный остаток растворяли в THF (3 мл) и метаноле (3 мл),

добавляли раствор LiOH (153 мг, 3,65 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, элюировали ацетонитрилом в воде (с 0,1% HCl) от 0% до 100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (531с) (11 мг, 7% выход), соль HCl, в виде бело-желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,75-8,55 (м, 4H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,1 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,19-7,06 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -124,79, -126,55; МС (ЭСИ+): 425,1 (M+1); МС (ЭСИ-): 423,1 (M-1).

Схема 532



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (532d).

Стадия-1. Получение этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532a).

Соединение 532a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-59, из этил 2-(2-((4-бром-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (517b) (0,72 г, 1,578 ммоль), используя бис(пинаколато)дибор (0,601 г, 2,367 ммоль), ацетат калия (0,465 г, 4,73 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,193 г, 0,237 ммоль) в безводном диоксане (15 мл) в атмосфере аргона при нагревании при 100°C в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (24 г), элюировали EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 10%] этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532a) (0,76 г, 96% выход) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,03 (т, J=7,1, 1,2 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -54,99.

Стадия-2. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532b).

Соединение 532b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532a) (0,38 г, 0,755 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365с) (0,186 г, 0,755 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,079 г, 0,113 ммоль) и раствор K₂CO₃ (0,313 г, 2,265 ммоль) в воде (2,0 мл) в атмосфере азота нагревали при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532b) (0,4 г, 90% выход) в виде желтого масла; ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -

55,10; МС (ЭСИ+): 588,2 (M+1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +19,05$ (c=0,21, MeOH).

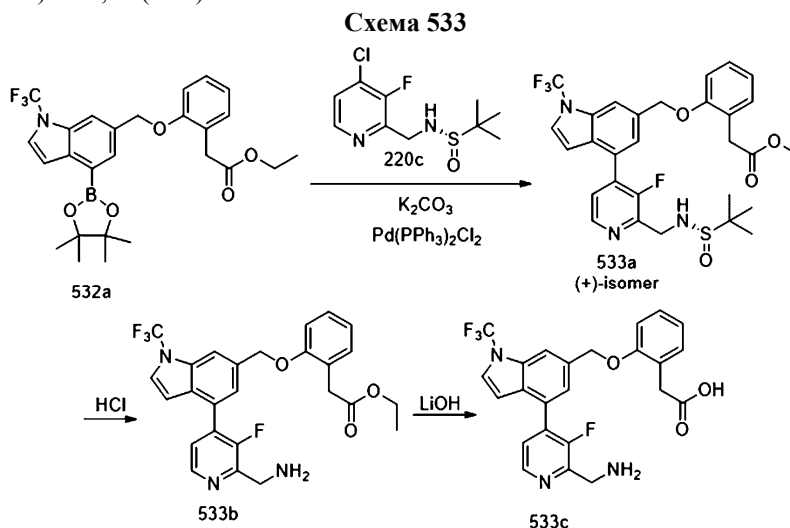
Стадия-3. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532c).

Соединение 532c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532b) (0,4 г, 0,681 ммоль) в DCM (5 мл), используя 4 М HCl в диоксане (0,511 мл, 2,042 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80/DCM из 0-70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532c) (0,3 г, 91% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 484,2 (M+1).

Стадия-4. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (532d).

Соединение 532d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532c) (0,3 г, 0,620 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор гидрата LiOH (0,208 г, 4,96 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде из 0-100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (532d) (0,08 г, 28% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=7,6, 3,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,43 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -55,06; МС (ЭСИ+): 456,15 (M+1); (ЭСИ-): 454,10 (M-1).



Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (533c).

Стадия-1. Получение (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533a).

Соединение 533a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из этил 2-(2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (532a) (0,38 г, 0,755 ммоль) в диоксане (6 мл), используя (+)-(S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (220c) (0,200 г, 0,755 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,079 г, 0,113 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,313 г, 2,265 ммоль) в воде (2,0 мл) нагревание в атмосфере аргона при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки флэш-хроматографией на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA80 в DCM от 0% до 50%] (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533a) (0,4 г, 87% выход) в виде желтого масла; ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO- d_6) δ -55,06, -128,45; МС (ЭСИ+): 606,2 (M+1); (ЭСИ-): 604,2 (M-1); оптическое вращение $[\alpha]_D = +27,41$ (c=0,27, MeOH).

Стадия-2. Получение этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533b).

Соединение 533b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-305, из (+)-(S)-этил 2-(2-((4-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-

индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533a) (0,4 г, 0,660 ммоль) в DCM (5 мл), используя 4 М HCl в диоксанах (0,495 мл, 1,981 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (12 г), элюировали DMA-80/DCM от 0 до 70%] этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533b) (0,3 г, 91% выход) в виде бледно-желтого масла; МС (ЭСИ+): 502,15 (M+1).

Стадия-3. Получение 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (533c).

Соединение 533c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1 из этил 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)ацетата (533b) (0,3 г, 0,598 ммоль) в MeOH/THF (3 мл кажд.), используя раствор гидрата LiOH (0,201 г, 4,79 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке [колонка C-18, 50 г, элюировали ацетонитрилом в воде из 0-100%] 2-(2-((4-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-(трифторметил)-1H-индол-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (533c) (0,1 г, 35% выход) свободное основание в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,14 (с, 1H, D₂O заменяемо), 8,61 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,51 (с, 3H, D₂O заменяемо), 7,93 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,69 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,24 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (т, J=3,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -55,06, -128,60, МС (ЭСИ+): 474,15 (M+1); (ЭСИ-): 472,10 (M-1).

Пример 534

Значение IC₅₀ соединения (т.е. концентрация соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности) рассчитывали в соответствии с процедурой, описанной в патента США 6,653,340 В1, например столбец 74 (включенного посредством ссылки).

В частности, соединения растворяли в маточном растворе DMSO с получением 10,0 или 100 мМ. Часть этого маточного раствора добавляли в аналитический буфер в конечном объеме 50 мкл. Контроль включал в себя только буфер и ферментные растворы, к которым добавлен DMSO. Субстрат добавляли в реакционные лунки немедленно или после инкубации при комнатной температуре. Скорости реакций измерялись спектрофотометрически путем образования продукта с поглощением при 405 нм в течение 600 сек. Измеряли фоновое поглощение при 690 нм и вычитали это значение из значения поглощения при 405 нм для каждой лунки.

Скорость реакции для только одного фермента сравнивали со скоростью фермента в присутствии ингибитора и процент ингибирования рассчитывали, как показано ниже:

$$\text{Процент ингибирования} = \frac{[\text{Скорость без ингибитора} - \text{Скорость с ингибитором}]}{(\text{Скорость без ингибитора})} \times 100$$

Эстеролитический анализ фактора D:

Для измерения активности фактора D и ингибирования активности фактора D использовали общепринятый эстеролитический анализ (Kam, C.M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M.A.; Volanakis, J.E.; Powers, J.C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. *J Biol. Chem.* 1987, 262, 3444-3451). Для этого анализа использовали Z-Lys-SBzl, 1,29 мМ (Kim, S.; Narayana, S. V. L.; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. *Biochemistry.* 1994, 33, 14393-14399) в качестве субстрата для фактора D (104 мМ). Гидролиз этого соединения фактором D высвобождает свободную сульфгидрильную группу, которая затем вступает в реакцию с 5,5'-дителиобис(2-нитробензойной кислотой), создавая насыщенный желтый цвет (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. *Methods in Enzymol.* 1976, 25, 457-464). Анализы проводили в 96-луночных планшетах для микротитрования, и скорости гидролиза отслеживали при 405 нм на считывателе планшетов Biotek Synergy H1. Скорости гидролиза представляли в виде изменение мЕП/мин. Анализ проводили в 100 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,5, содержащем 10% DMSO в конечном объеме 50 мкл на лунку.

Рассчитывали IC₅₀, концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности. Соединения в примерах исследовали минимум трех раз. В приведенной ниже таблице три символа плюс (+++) используют для обозначения соединений со значением IC₅₀ менее 1 микромоля на литр; два символа плюс (++) показывают соединения со значением IC₅₀ от 1 до 10 микромолей на литр; и один символ плюс (+) показывает соединения со значением IC₅₀ более 10 микромолей на литр.

Таблица 1

Измеренное значение K_i (IC_{50}) для соединений

Три (+++) используют для обозначения соединений со значением IC_{50} менее 1 микромолярной концентрации; два (++) показывают соединения со значением IC_{50} от 1 до 10 микромолярной концентрации; один (+) показывает соединения со значением IC_{50} более 10 микромолярной концентрации.

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
1h	+++	16i	+++	39d	+++
2e	+	17c	+	40e	+++
2f	+++	18f	+++	41d	+++
3i	+++	19c	+++	36h	+++
4e	+++	20e	+	37c	+++
5g	+++	21d	+++	42d	+++
6e	++	23e	+++	44c	+++
7d	+++	25c	++	45e	+++
8e	+++	26d	+++	71e	+++
9d	+++	27f	+	46g	++
10d	+++	28d	+++	47f	++
13c	++	29d	++	48h	++
11a	+	30d	+	157d	+
11b	+++	31f	+++	49f	+++
14c	+	32h	+++	50e	+++
14d	++	33f	+++	51c	+++
15c	+	34f	+++	102g	+++
15d	+++	35f	++	52a	+++

045626

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
53d	+++	68c	+++	158c	++
124g	+++	70a	+++	146g	++
54d	+	72c	+++	82f	+++
55g	+++	73c	+++	83h	+++
56c	+++	143g	+	147c	+++
57c	+++	144d	+++	84f	+++
59d	+++	74c	+++	85d	++
60c	+++	156b	+++	85c	+++
142d	+++	75c	+++	93h	+++
61f	++	76f	+++	86b	+++
62c	+++	77c	+++	87c	+
58b	+++	78c	+++	88b	+++
125c	+	145c	+++	128g	+++
63c	+++	79c	+++	89c	+++
64f	+++	126h	+++	160e	+++
65c	+++	80e	+++	129e	+++
66c	+++	81d	+	161e	+++
67c	+++	127b	+++	91h	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
92b	+++	108f	+++	131b	+++

045626

94c	+++	187f	+++	132b	+++
95c	+++	109g	+++	123d	+++
96e	+++	165f	+++	133c	+++
97b	+++	110c	+++	134b	+++
98e	+++	111b	+++	135c	+++
130g	+++	166d	+++	136e	+++
99b	+++	112c	+++	137b	+++
159f	++	113c	+++	138f	+++
100c	++	114j	+++	139c	+++
162e	+++	115f	+++	140c	+++
103d	+++	167e	+++	141c	+++
163d	+++	116f	+++	148e	+++
164e	+++	118c	+++	149b	+++
104e	+++	119e	+++	150b	+++
105c	+++	120c	+++	151c	+++
106c	++	121b	+++	168c	+++
107f	+++	122b	+++	153b	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
188b	+++	176c	++	198b	+++
154g	+++	178g	+++	201b	+++
155c	+++	179b	+++	199f	+++
204e	+	180e	+++	202c	+++
169f	+++	181d	+++	203c	+++
43d	+++	182d	+++	222f	+++
69e	+++	200e	+++	206c	+++
170b	+++	183c	+	211c	+++
189c	+++	184c	++	210c	+++
171c	+++	185c	+++	218f	+

045626

172b	+++	186c	+++	214f	+++
152d	+++	191h	+++	207c	+++
173b	+++	192e	+++	208d	+++
174c	+++	193c	++	209c	+++
190c	+++	194d	+++	223e	+++
117b	+++	195d	+++	205d	+++
175c	+++	196d	+++	215h	+++
177f	+++	197c	+++	217e	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
224c	+++	238c	+++	12c	+++
237b	+++	234f	+++	22a	+++
225h	+++	98f	+++	256c	+++
212e	+++	235b	+++	24b	+++
213b	+++	239c	+++	38f	+++
211e	+++	98g	+++	101c	+++
226c	+++	240d	+++	251c	++
227e	+++	241c	+++	252d	+++
228e	+++	242b	+++	255c	++
229b	+++	243d	+	253f	+++
219c	+++	244c	++	90d	+++
220g	+++	245g	+++	254c	+++
221c	+++	250f	++		
216d	+	246b	+++		
230e	++	247b	+++		
231c	+++	248c	+++		
232c	+++	249f	+++		
233c	+++	236d	+++		

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
------------	------------------	------------	------------------	------------	------------------

045626

334d	++	261c	+++	377e	+++
329b	+++	262c	+++	270c	+++
330c	+++	263c	+++	271e	+++
258f	+++	431c	+++	272e	+++
259e	+++	310c	+++	309h	+++
331c	+++	361c	+++	380e	+
260g	+++	407d	+	406e	+++
409f	+++	339c	+++	405e	+++
267h	+++	303g	+++	451c	+++
332e	+++	341e	+++	456c	+++
335d	+	376e	+++	410d	+++
350e	+++	336c	+++	273g	+++
408e	+	338c	+++	411e	+++
337b	+++	362e	+++	412b	+++
340e	++	264c	+++	436c	+++
360c	+++	351f	+++	390c	+++
268h	+++	374f	+++	257k	+++
461c	+++	269h	+++	414b	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
432c	+++	328f	+++	442d	+++
274g	+++	278e	+++	444c	+++
391f	+++	277e	+++	404c	+++
282f	+++	372c	+++	445c	+++
378d	+++	439c	+++	397e	+++
381e	+	440c	+++	398c	+++
314f	+++	458b	+++	283c	+++
435b	+++	413m	+++	446c	+++
434c	+++	396e	+++	423c	+++
275e	++	413n	+++	284f	+++
276f	+++	321f	+++	400e	+++

045626

433c	+++	279c	+++	452d	+++
308h	+++	443i	+++	453d	+++
437c	+++	441c	+++	429c	+++
438c	+++	415e	+++	417e	+++
393d	+++	280c	+++	421e	+++
394c	+++	281c	+++	399d	+++
416d	+++	420e	+++	401e	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
454d	+++	322c	+++	318c	+++
419c	+++	322d	+++	316b	+++
402f	+++	287c	+++	293c	+++
457c	+++	288f	+++	379c	+++
395c	+++	320c	+++	426c	+++
455c	+++	324c	+++	427b	+++
403e	+++	289d	+++	294f	+++
286g	+++	290c	+++	295c	+++
285e	+++	291g	+++	296c	+++
342e	+++	333g	+++	313c	+++
326g	++	347b	+++	312b	+++
327d	+++	319c	+++	297c	+++
422e	+++	325a	+++	428c	+++
424d	+++	292f	+++	311b	+
343e	+++	349b	+++	307f	+++
323c	+++	348b	+++	298f	+++
345b	+++	317f	+++	315f	+++
346c	+++	425f	+++	383b	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
382h	+++	459h	+++	385d	+++
368c	+++	460d	+++	386c	+++
369d	+++	467b	+++	387b	+++
299c	+++	356c	+++	344f	+++

045626

373b	+++	384c	+++	365f	+++
301b	+++	466c	+++	471d	+++
300c	+++	392g	+++	472b	+++
306f	+++	357b	+++	462c	+++
266g	+++	355c	+++	463b	+++
265g	+++	370f	+++	389c	+++
430c	+++	305d	+++	388d	+++
352c	+++	363b	+++	366d	+++
353b	+++	364d	+++	367c	+++
482b	+++	304b	+++	477c	+++
354c	+++	375c	+++	478b	+++
464d	+++	371c	+++	447d	+++
465b	+++	358c	+++	448c	+++
302f	+++	359b	+++	473e	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
480c	+++	492b	+++	507f	++
481b	+++	484c	+++	508b	+++
449c	+++	485b	+++	509d	+++
450b	+++	493b	+++	510d	+++
468h	+++	494b	+++	511e	+++
469g	+++	418c	+++	512d	+++
470b	+++	497d	+++	513c	+++
479d	+++	496c	+++	514d	+++
474c	+++	495d	+++	515c	+++
475g	+++	498c	+++	520c	+++
476f	+++	499b	+++	521b	+++
486c	+++	500c	+++	522c	+++
487b	+++	501f	+++	523b	+++
488c	+++	502c	+++	527b	+++
489b	+++	503c	+++	524b	+++
490c	+++	504c	+++	525c	+++
491b	+++	505d	+++	526b	+++
483c	+++	506e	+++	517d	+++

Соединение	IC ₅₀
518b	+++
516c	+++
519c	+++
530c	+++
529b	+++
528d	+++
531c	+++
532d	+++
533c	+++

Включение посредством ссылки

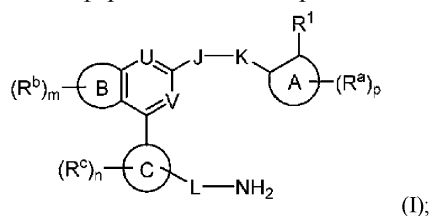
Все патенты США и опубликованные патентные заявки США и РСТ, цитируемые в данном документе, тем самым включены в него посредством ссылки.

Эквиваленты

Приведенное выше письменное описание считается достаточным для обеспечения осуществления на практике настоящего изобретения специалистом в данной области. Настоящее изобретение не должно быть ограничено по объему примерами, так как эти примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты осуществления входят в пределы объема данного изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания и входят в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом осуществления данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где кольцо \textcircled{A} представляет собой (C₆-C₁₀)арил, гетероарил, (C₃-C₁₂)циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо \textcircled{B} представляет собой фурил;

кольцо \textcircled{C} представляет собой (C₆-C₁₀)арил или гетероарил;

R^a, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксильной, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, (C₃-C₁₂)циклоалкила, (C₁-C₆)алкила, гидроксиполаркила и аминополаркила;

R^b, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₆)алкила, галогенполаркила, гидроксиполаркила, (C₁-C₆)алкоксиполаркила, (гидроксигалогенполаркила), гидроксиполаркила, (C₃-C₁₂)циклоалкилполаркила, (гетероциклоалкилполаркила), гетероарилполаркила, (C₃-C₁₂)циклоалкила, -C(O)поларкила и -(C₁-C₆)алкилен-NR^jR^k;

R^c, независимо для каждого случая, выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и (C₁-C₆)алкила;

R¹ выбран из группы, состоящей из -NH₂, -CH₂COOH, -CH(NH(CO)поларкил)COOH, -CH(NH(CO)поларкиларил)COOH, -CH(NHC(O)циклоалкил)COOH, -CH(NH(CO)поларкиларилзамещенный (C₃-C₁₂)циклоалкил)COOH и -CONH(CH₂(необязательно замещенный (C₆-C₁₀)арил));

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

r равно 0, 1 или 2;

J представляет собой -C(O)-, -NH- или -CH₂-;

K представляет собой -C(O)-, -NH- или -O-;

где по меньшей мере один из J и K представляет собой -C(O)- или -CH₂-;

L выбран из группы, состоящей из связи, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CHR²-, -C(O)- и -C(=NR¹)-;

где R¹ представляет собой H;

или где R¹ и присутствующий R^c совместно с промежуточными атомами образуют замещенное или незамещенное гетероарильное кольцо, содержащее в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, гидроксигруппу(C₁-C₆)алкил или галоген(C₁-C₆)алкил;

R^j и R^k каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, амино(C₁-C₆)алкила, (гетероциклоалкил)(C₁-C₆)алкила и необязательно замещенного гетероциклоалкила;

U представляет собой N или CR³;

R³ представляет собой H, галоген или (C₁-C₆)алкокси; и

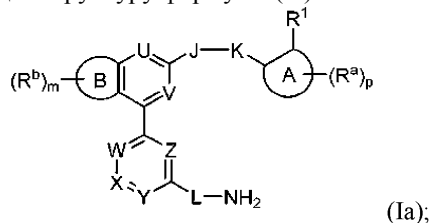
V представляет собой N или CH;

где "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической группе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

"гетероциклоалкил" относится к моноциклической, бициклической или полициклической неароматической кольцевой системе, содержащей в совокупности от 3 до 12 атомов, включающих один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и

когда группа является замещенной, указанные один или более заместителей независимо выбраны из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₆)алкила.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (Ia):



где W представляет собой N, CH или CR^c;

X представляет собой N, CH или CR^c;

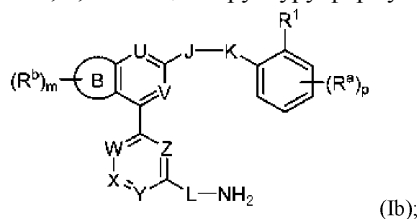
Y представляет собой N, CH или CR^c; и

Z представляет собой N, CH или CR^c;

при этом кольцо A, кольцо B, кольцо C, R^a, R^b, R^c, R¹, U, V, J, K, L, p и m такие, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что кольцо \textcircled{A} представляет собой фенил, тиофенил или пиридирил.

4. Соединение по любому из пп.2, 3, имеющее структуру формулы (Ib):



при этом кольцо B, R^a, R^b, R¹, U, V, J, K, L, W, X, Y, Z, p и m такие, как определено в пп.1 и 2.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что p равно 0.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ представляет собой -CH₂COOH.

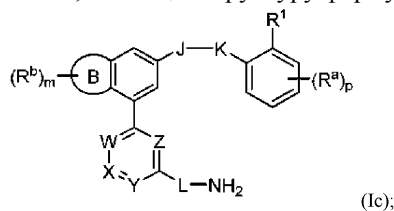
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что -J-K- выбран из группы, состоящей из -C(O)-NH-, -NH-C(O)- и -CH₂O-.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что -J-K- представляет собой -CH₂O-.

9. Соединение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что U представляет собой CH.

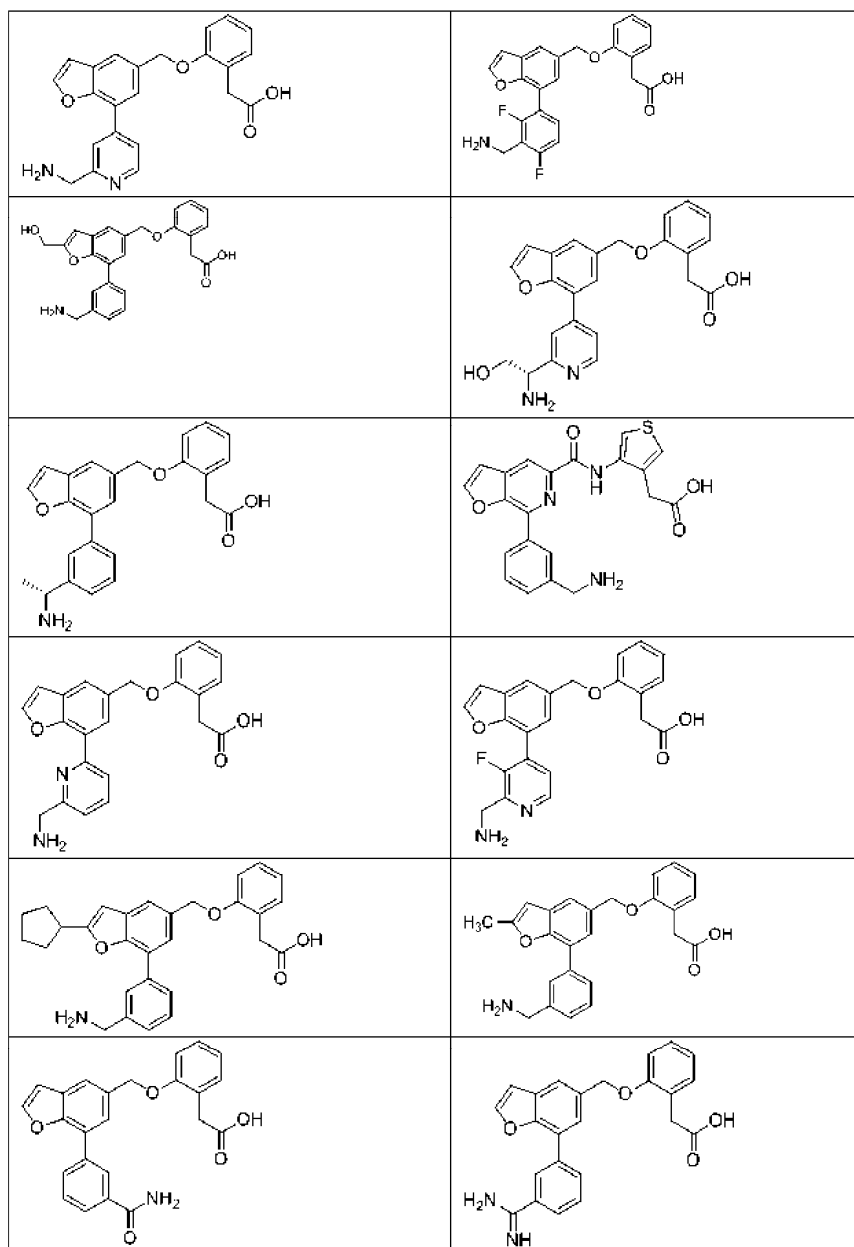
10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что V представляет собой CH.

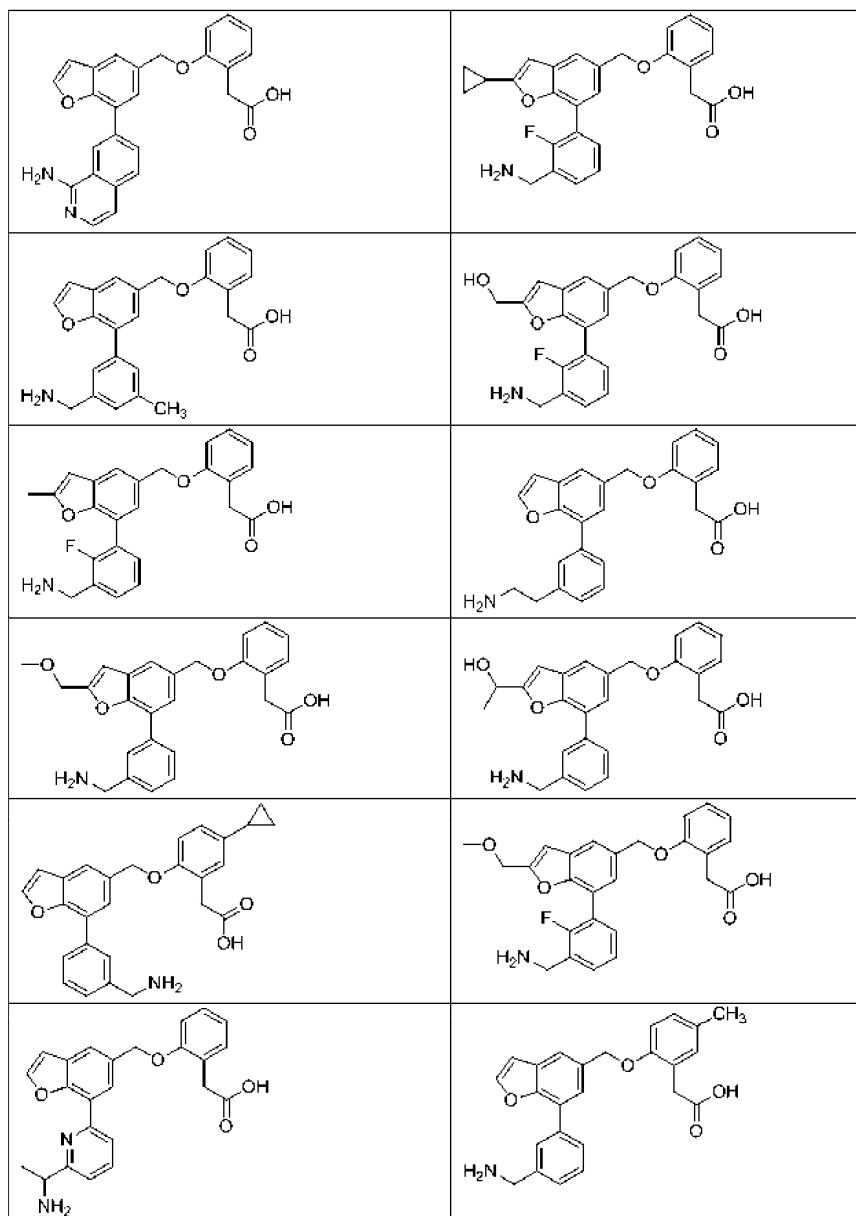
11. Соединение по любому из пп.2-8, имеющее структуру формулы (Ic):

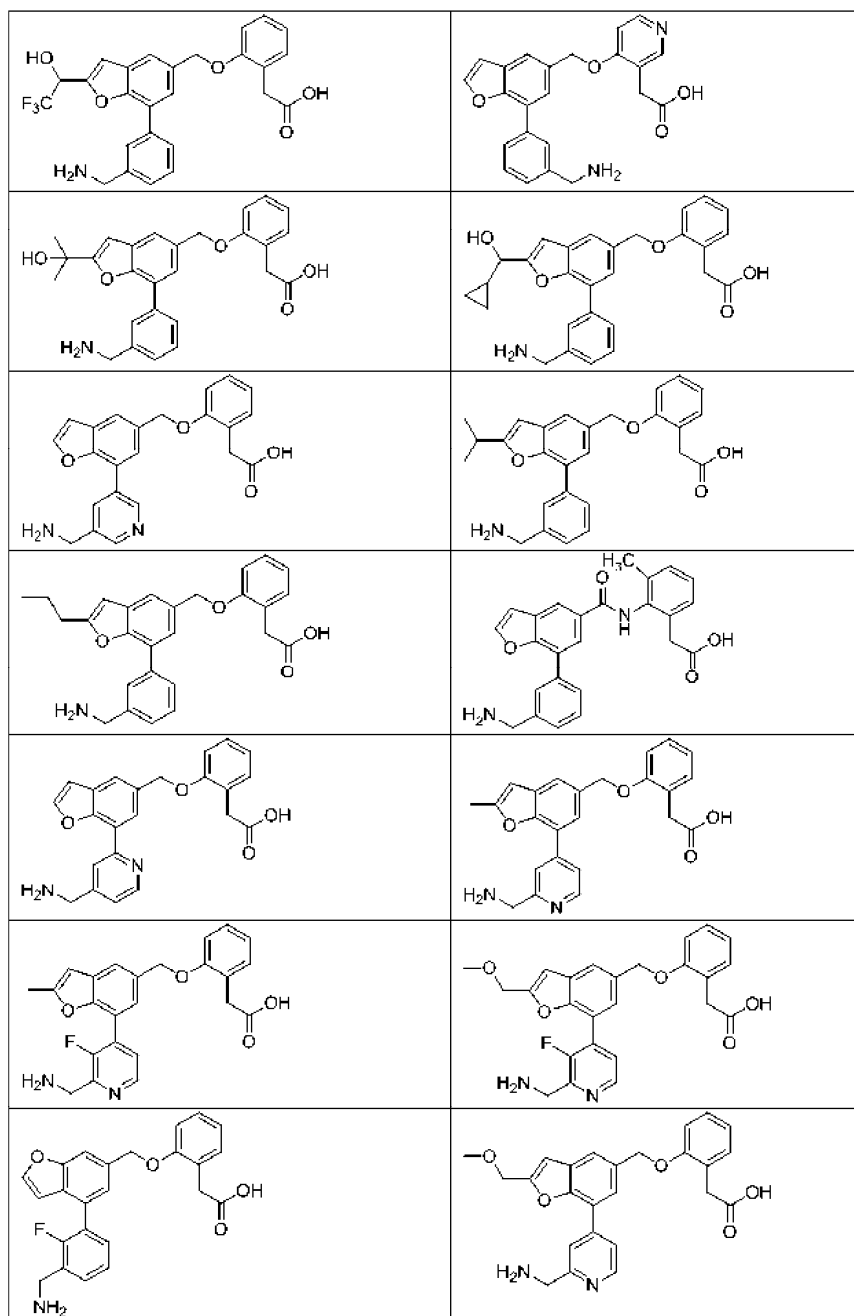


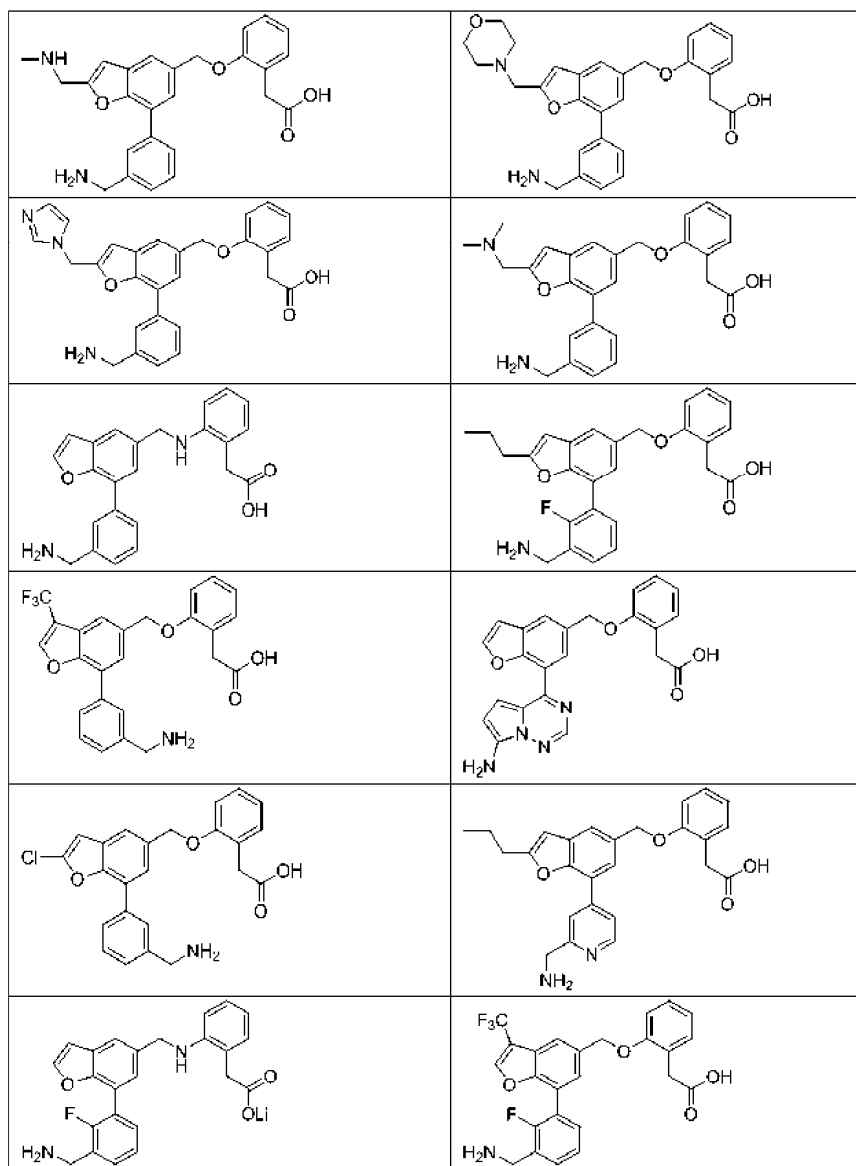
где кольцо B, R^a, R^b, R¹, J, K, L, W, X, Y, Z, p и m такие, как указано в пп.1 и 2.

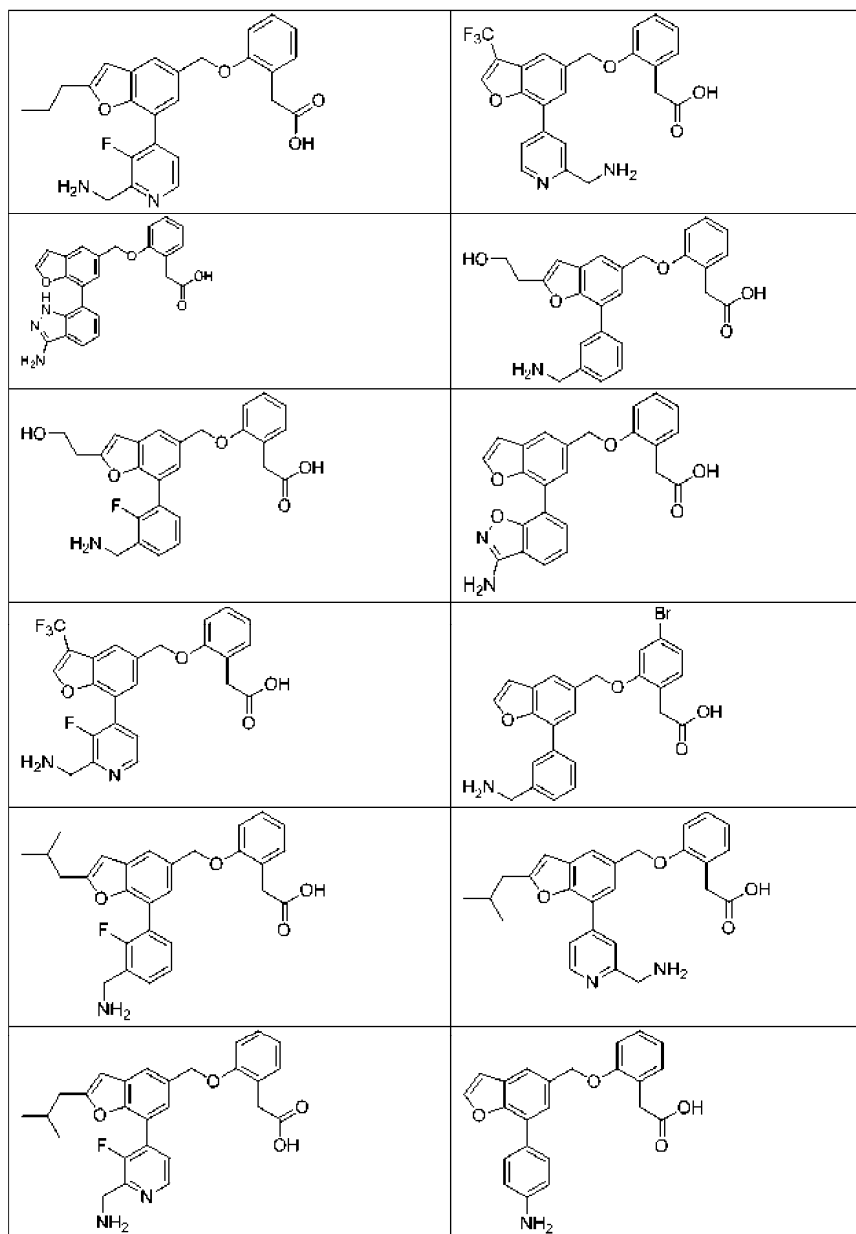
12. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что m равно 0.
13. Соединение по любому из пп.2-12, отличающееся тем, что по меньшей мере один из W , X , Y и Z представляет собой CR^c .
14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что Z представляет собой CR^c .
15. Соединение по любому из пп.13, 14, отличающееся тем, что R^c представляет собой галоген, например фторид.
16. Соединение по любому из пп.2-13, отличающееся тем, что по меньшей мере один из W , X , Y и Z представляет собой N .
17. Соединение по п.16, отличающееся тем, что Y представляет собой N .
18. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что L представляет собой $-CH_2-$.
19. Соединение по п.1, выбранное из следующей таблицы:

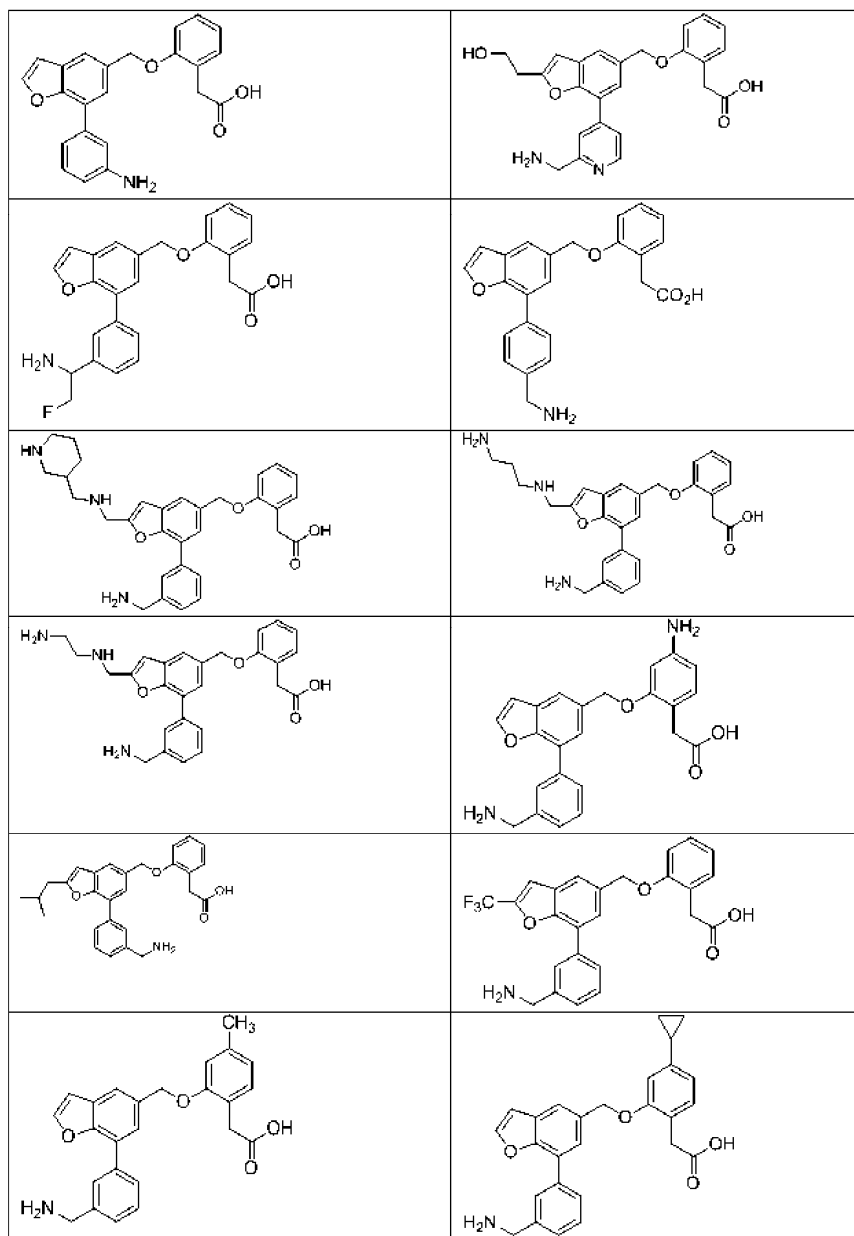


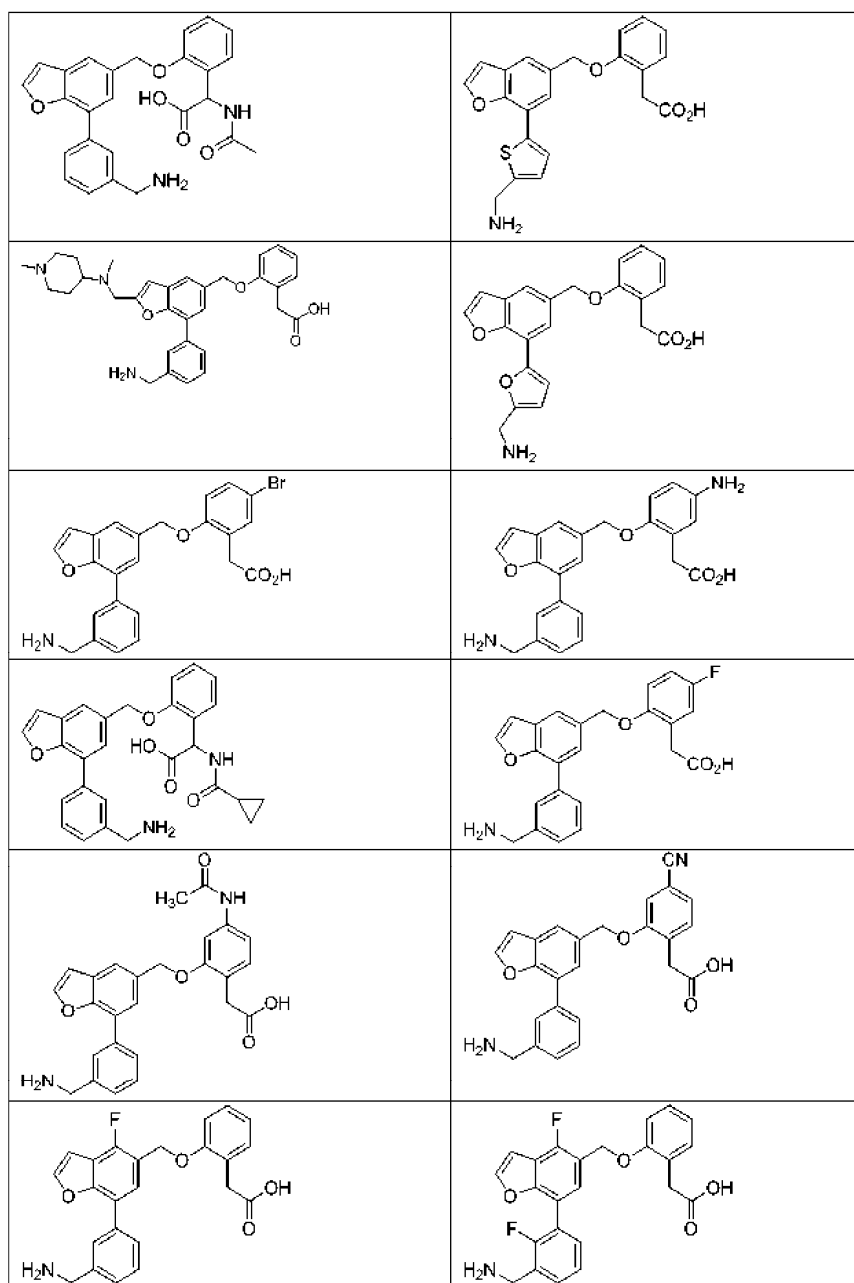


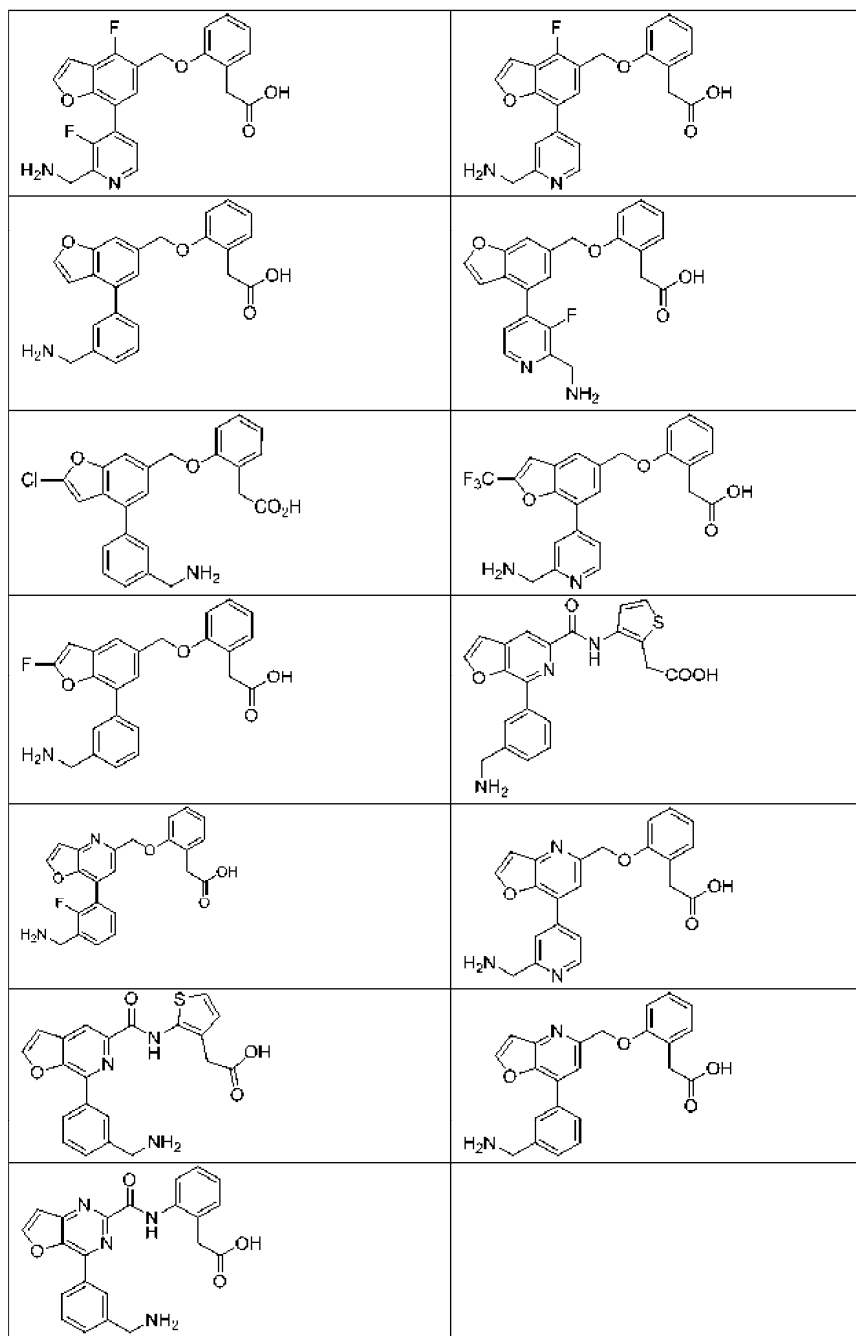


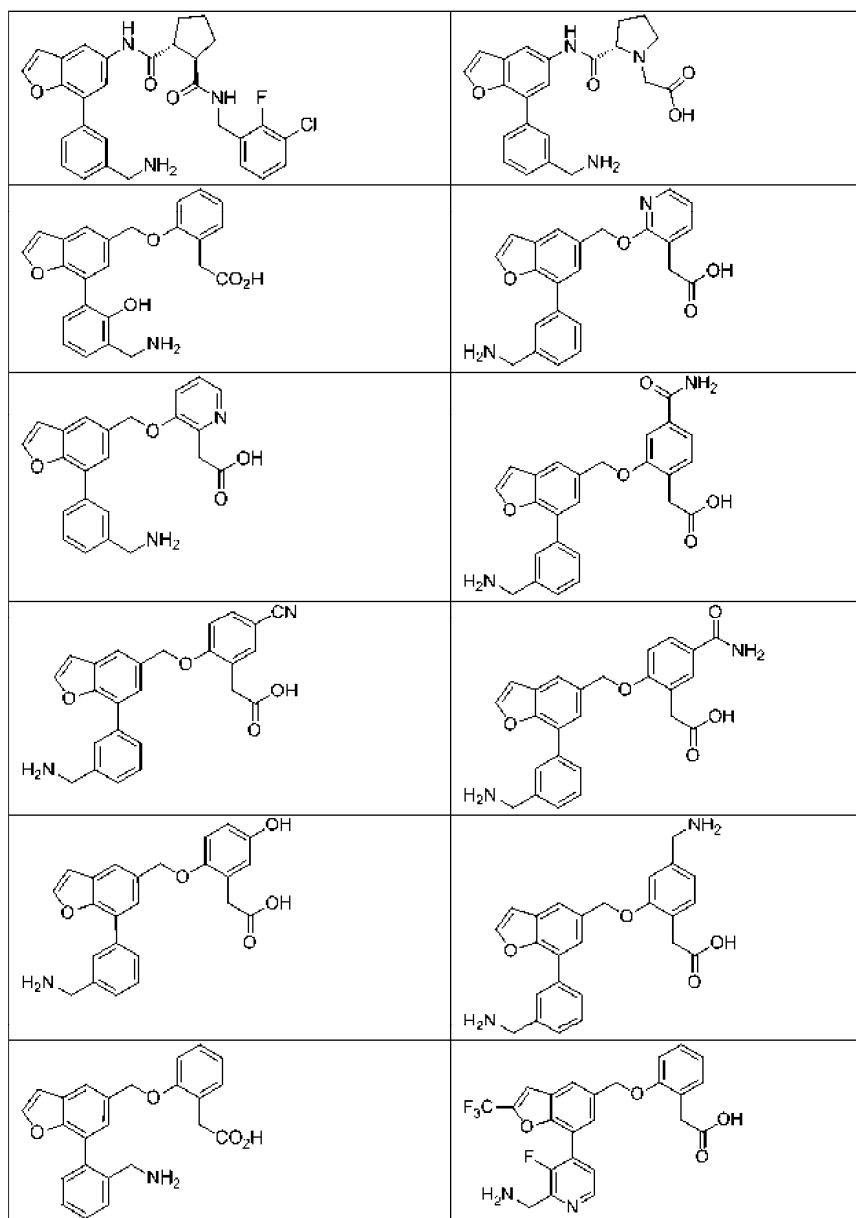




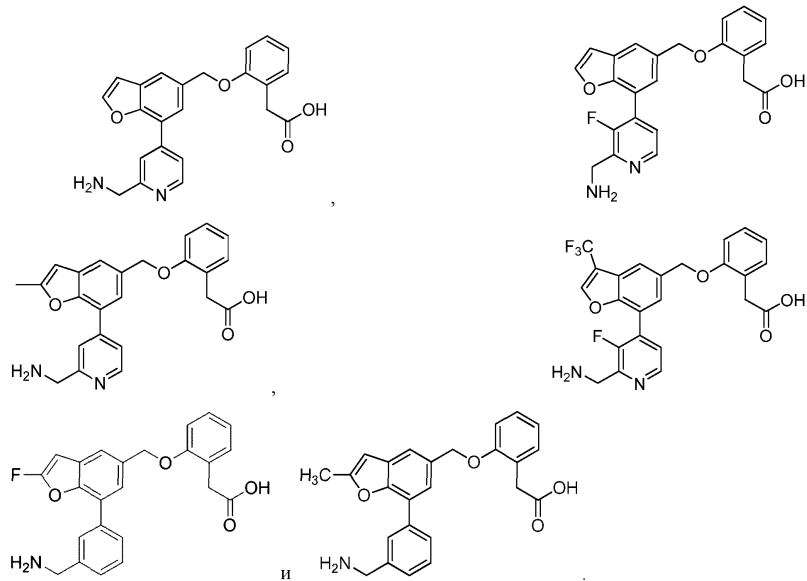




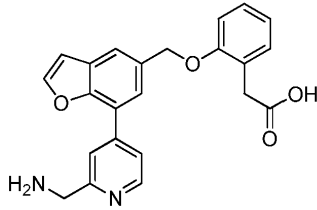




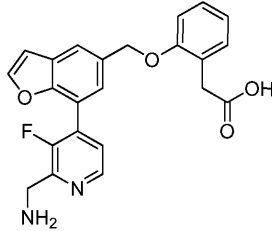
20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:



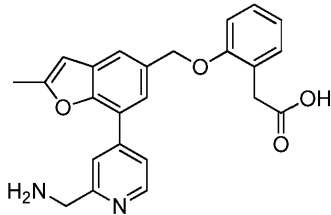
21. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



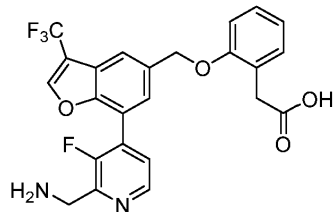
22. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



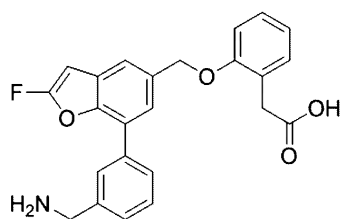
23. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



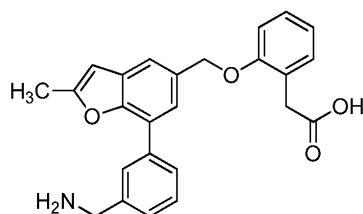
24. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



25. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



26. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой



27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-26 или его практически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Применение соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, где указанное заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконеуромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодных агглютининов, катастрофического антифосфолипидного синдрома, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), IgA нефропатии, возрастной макулярной дегенерации (AMD), системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии с синдромом тепловых агглютининов и очагового сегментарного гломерулосклероза.

29. Применение по п.28, где указанное заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

