

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048003**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.21

(21) Номер заявки
202291100

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

(51) Int. Cl. **C07D 307/80** (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА D ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/913,021**

(32) **2019.10.09**

(33) **US**

(43) **2022.08.03**

(86) **PCT/US2020/054922**

(87) **WO 2021/072156 2021.04.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

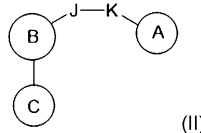
**Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Чжан Вэйхэ, Лу Пэн-Чэн, Сполдинг
Эндрю Э., У Миньвань, Лв Вэй,
Нгуен Трунг Сюань, Дан Чжао, Раман
Кришнан (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-2019057946
US-A1-20110212940
WO-A1-2017136395
WO-A1-2016088082**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (II) и их фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами системы комплемента. Предложены также фармацевтические композиции, содержащие такое соединение, и способы применения таких соединений и композиций для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.



(II)

048003 B1

048003 B1

Родственная заявка

В заявке на данное изобретение испрашивается преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/913021, поданной 9 октября 2019 г.

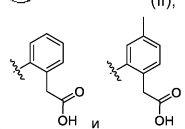
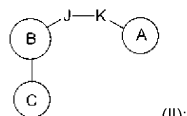
Уровень техники

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 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 его для поглощения фагоцитами, несущими рецепторы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков комплемента действуют как хемоаттрактанты для рекрутирования большего количества фагоцитов к месту активации комплемента, а также для активации этих фагоцитов. Далее белки комплемента создают у внедряющихся микроорганизмов отверстия или поры, приводящие к их разрушению. Хотя комплемент играет важную роль в защите организма от чужеродных микроорганизмов, 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 системы комплемента, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных нарушений.

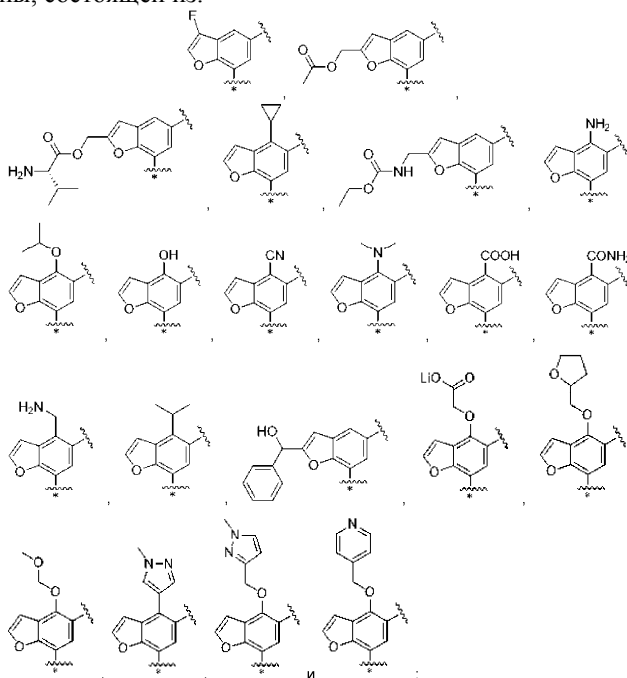
Сущность изобретения

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (II), и их фармацевтически приемлемым солям:



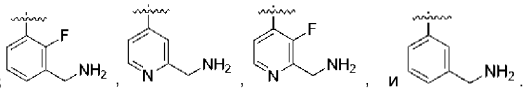
где \textcircled{A} выбран из группы, состоящей из

\textcircled{B} выбран из группы, состоящей из:

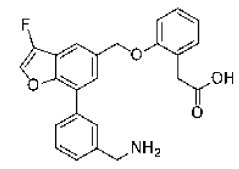
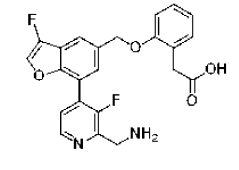
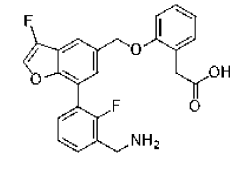
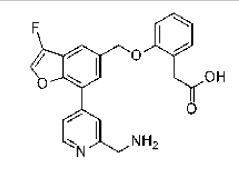
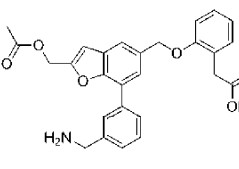
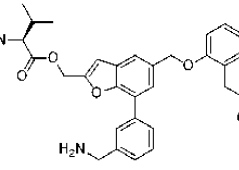
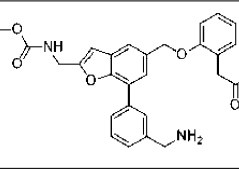
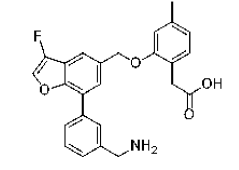


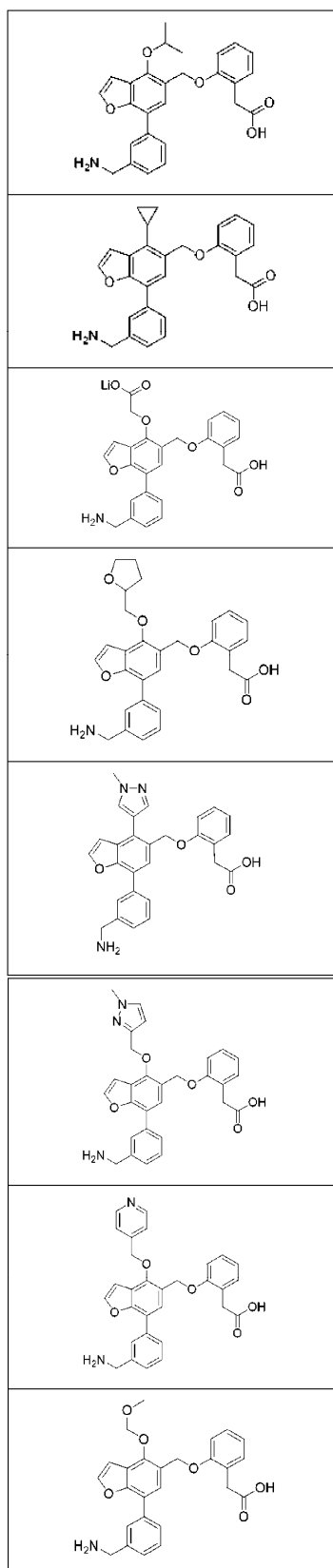
причем звездочка (*) указывает место присоединения к C^* ;

---J---K--- представляет собой $\text{---CH}_2\text{---O---}$; и

C^* выбран из группы, состоящей из ;

В дополнительных аспектах данное изобретение относится к соединениям или его фармацевтически приемлемой соли, выбранным из следующей таблицы:



В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых аспектах данное изобретение обеспечивает способы лечения заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет

собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. В определенных вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранопролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодowych агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома. В некоторых других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефropатии, С3-гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения. В других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение трансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, экологическую болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

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 настоящем документе представлены соединения формул (I)-(IV) и их фармацевтически приемлемые соли, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Определения

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

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. Настоящее изобретение охватывает 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 настоящее 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. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящими оптически-активными кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, с помощью фракционной кристаллизации или методов хроматографии, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

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 соединений по изобретению включены в объем на-

стоящего изобретения.

Для целей изобретения химические элементы идентифицированы 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 солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не равно 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 по данному изобретению. Таким образом, пролекарства включают соединения, которые можно получить путем модификации одной или нескольких функциональных групп в соединении по изобретению с получением соответствующего соединения, которое может метаболизироваться *in vivo* с получением соединения по изобретению. Такие модификации известны в данной области техники. Например, одна или более гидроксильных групп или аминогрупп в соединении по данному изобретению могут быть ацилированы алкил-C(=O)-группами или остатками аминокислот с получением 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, арилом, алкенилом, алкинилом, гетероциклом, алкиларилом, арилалкилом, аралкенилом, аралкинилом, циклоалкилом или циклоалкенилом.

- (a) Карбоксамиды, представленные как -NHC(O)R_p.
- (b) Карбаматы, представленные как -NHC(O)OR_p.
- (c) (Ацилокси)алкилкарбаматы, представленные как NHC(O)OROC(O)R_p.
- (d) Енамины, представленные как -NHCR(=CHCO₂R_p) или -NHCR(=CHCONR_pR_p).
- (e) Основания Шиффа, представленные как -N=CR_pR_p.
- (f) Основания Манниха (из карбоксимидных соединений), представленные как RCONHCH₂NR_pR_p.

Получение таких производных пролекарств обсуждается в различных литературных источниках (примеры: Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO 00/41531, p. 30).

Пролекарственные формы карбонилнесущих соединений включают сложные эфиры (-CO₂R_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, адьюванту, вспомогательному веществу или наполнителю, 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 т.п. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin, которая полностью включена в настоящий документ 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 "лечить" означает останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния или устранять их. В другом варианте осуществления "лечить" означает снижать по меньшей мере одно объективное проявление у субъекта заболевания или состояния.

Термин "эффективное количество" в контексте настоящего документа относится к количеству, дос-

таточному для достижения необходимого биологического эффекта.

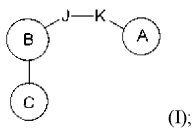
Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта.

В контексте настоящего документа термин "ингибировать" означает уменьшение на объективно измеримую величину или степень. В различных вариантах осуществления "ингибировать" означает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте осуществления "ингибировать" означает снижение на 100%, т.е. остановку или устранение.

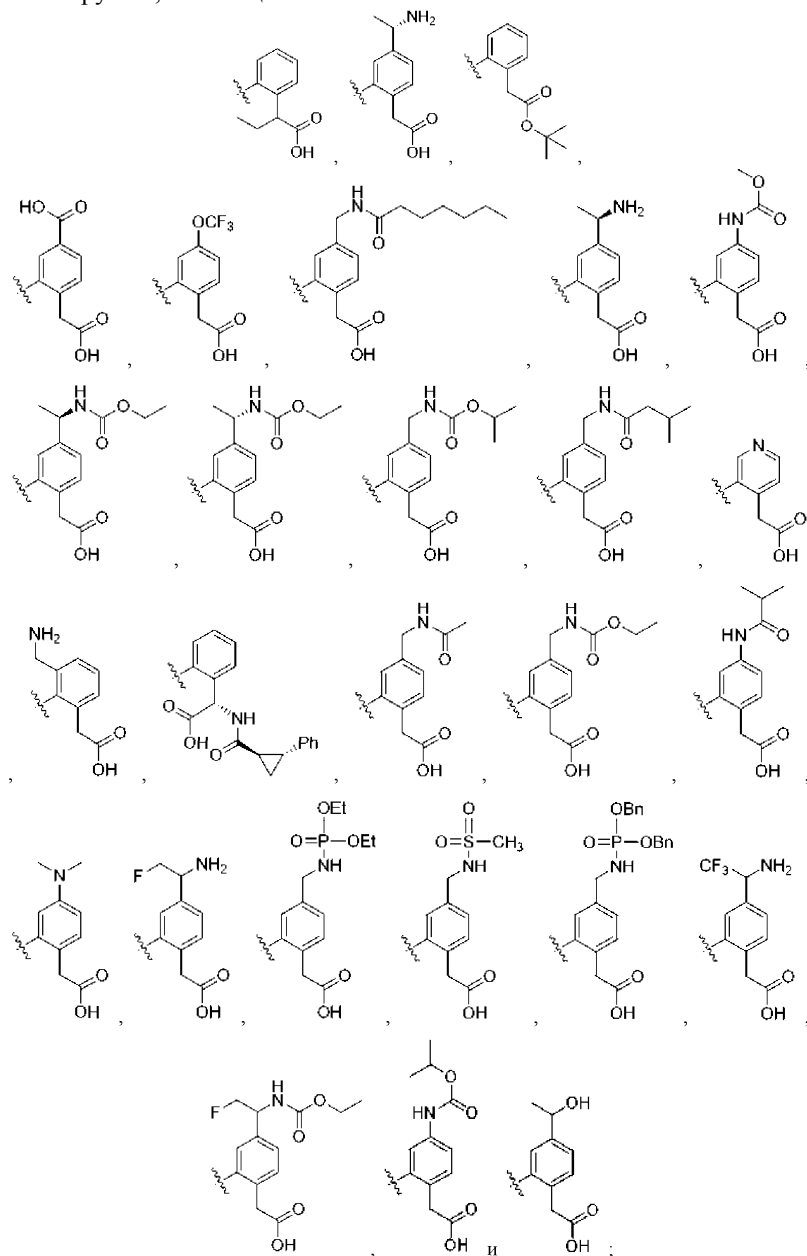
В контексте настоящего документа термин "субъект" относится к млекопитающему. В различных вариантах осуществления субъект представляет собой мышь, крысу, кролика, кошку, собаку, свинью, овцу, лошадь, корову или примата, отличного от человека. В одном варианте осуществления субъектом является человек.

Соединения

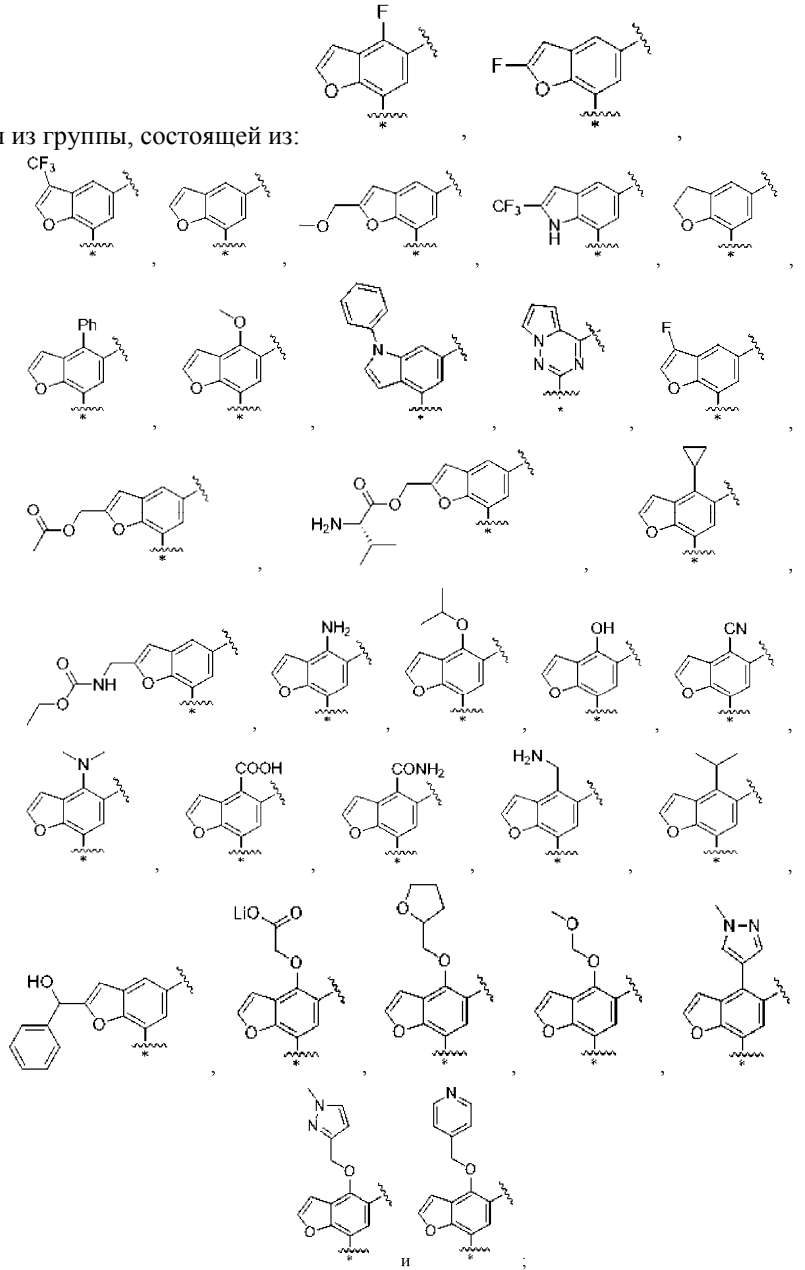
Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I), и их фармацевтически приемлемым солям:



где \textcircled{A} выбран из группы, состоящей из:

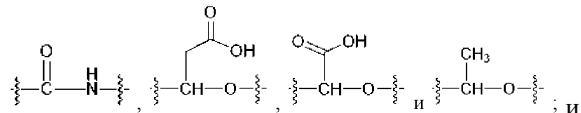


В) выбран из группы, состоящей из:

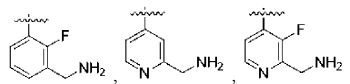


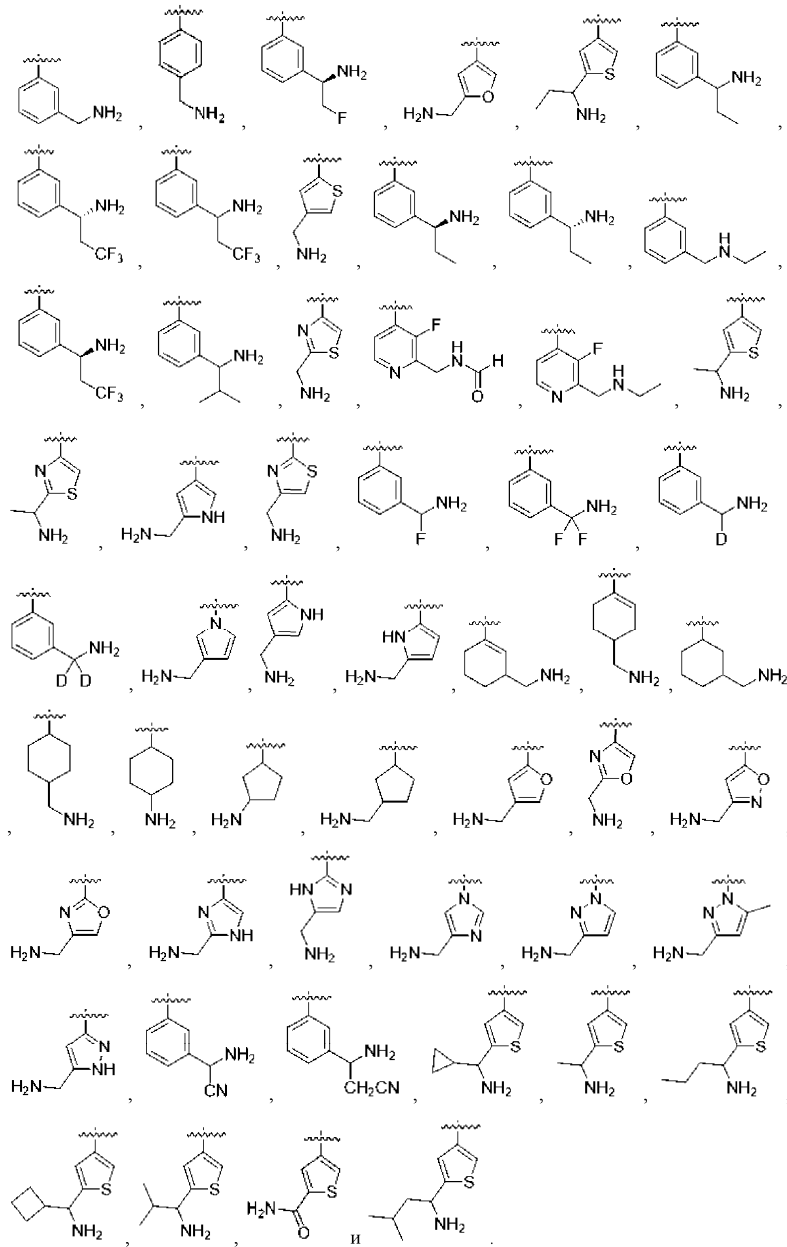
где звездочка (*) указывает место присоединения к **С**;

---J---K--- выбран из группы, состоящей из $\text{---CH}_2\text{---O---}$, $\text{---O---CH}_2\text{---}$, и

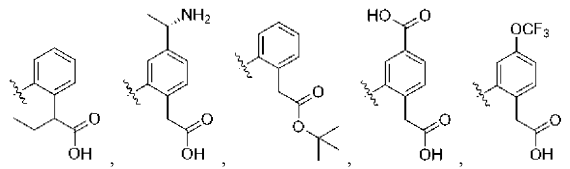


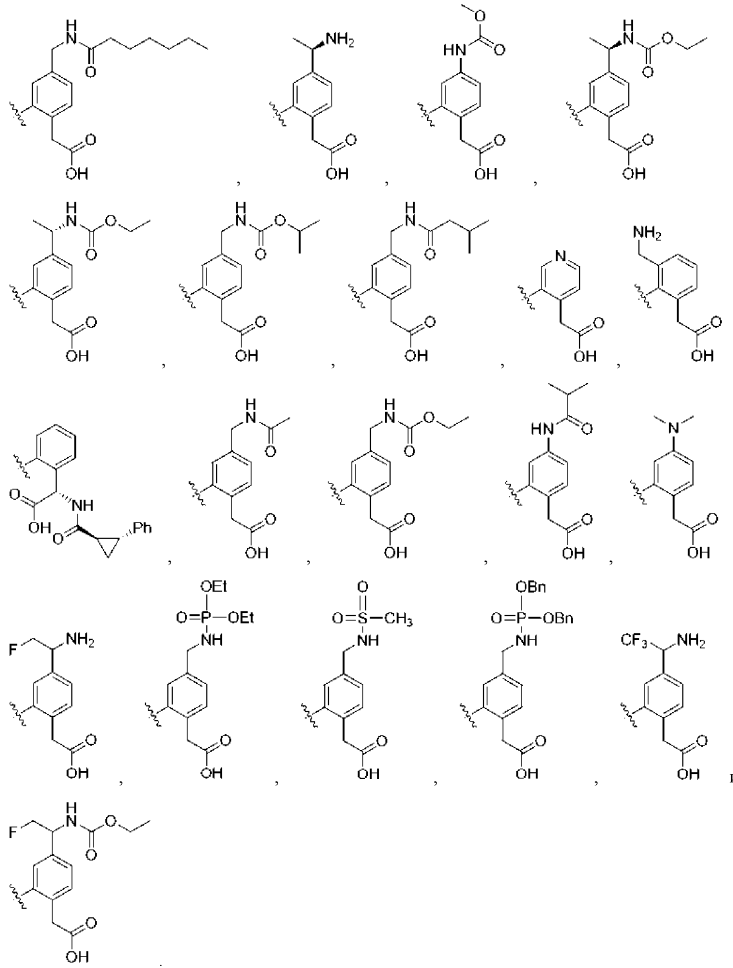
С) выбран из группы, состоящей из:



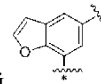


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) ^(A) выбран из группы, состоящей из:

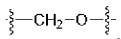




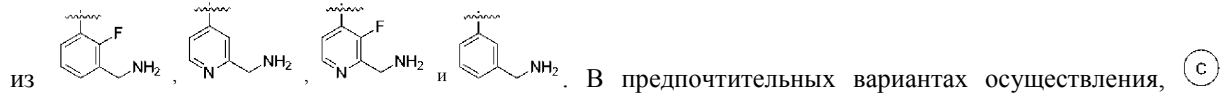
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) B представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) $\text{J}-\text{K}$ представляет собой

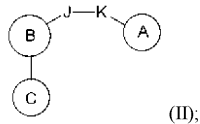


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) C выбран из группы, состоящей

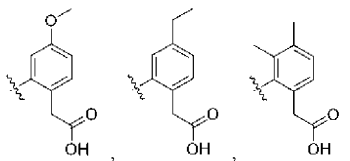


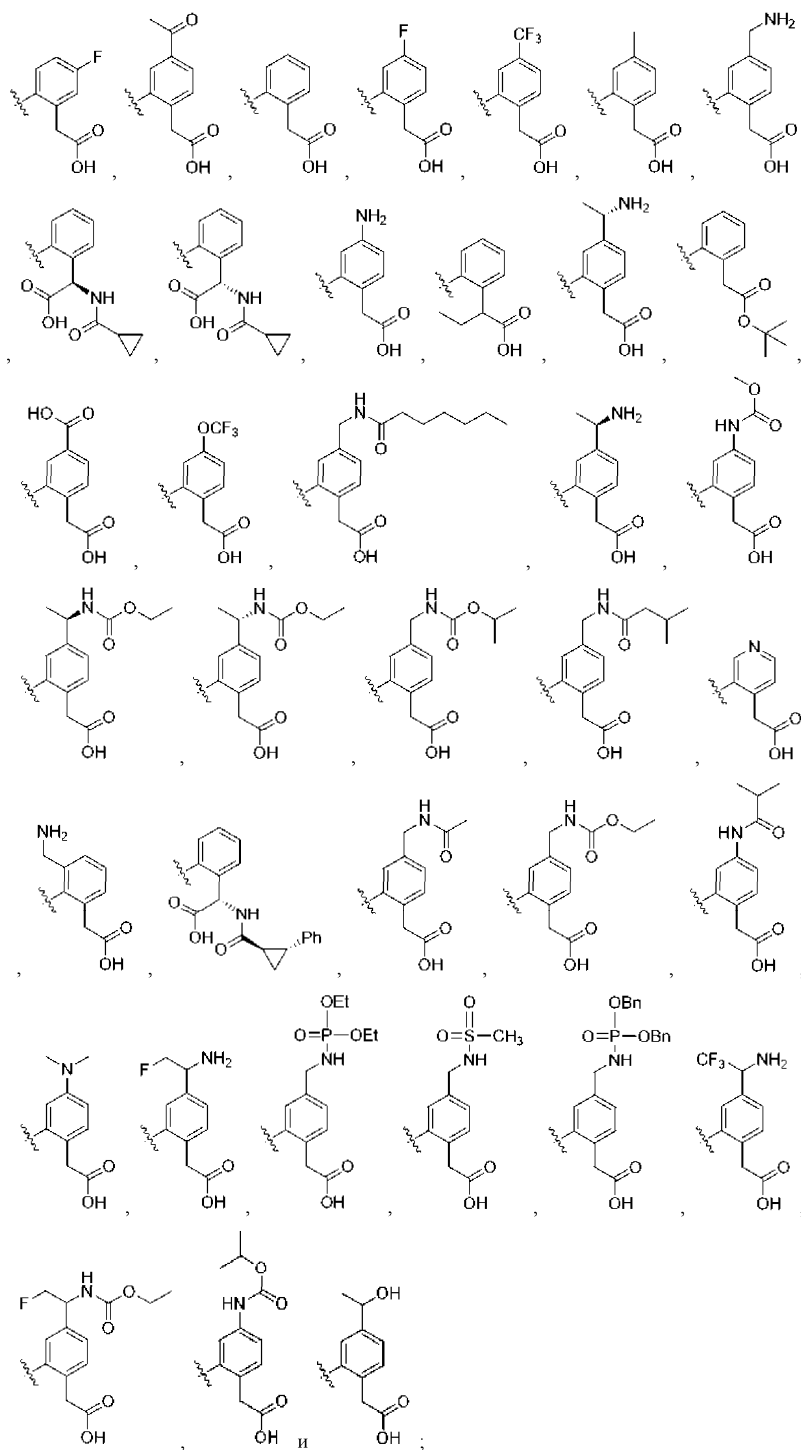
представляет собой .

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (II), и их фармацевтически приемлемым солям:



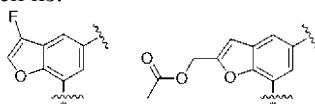
где A выбран из группы, состоящей из:

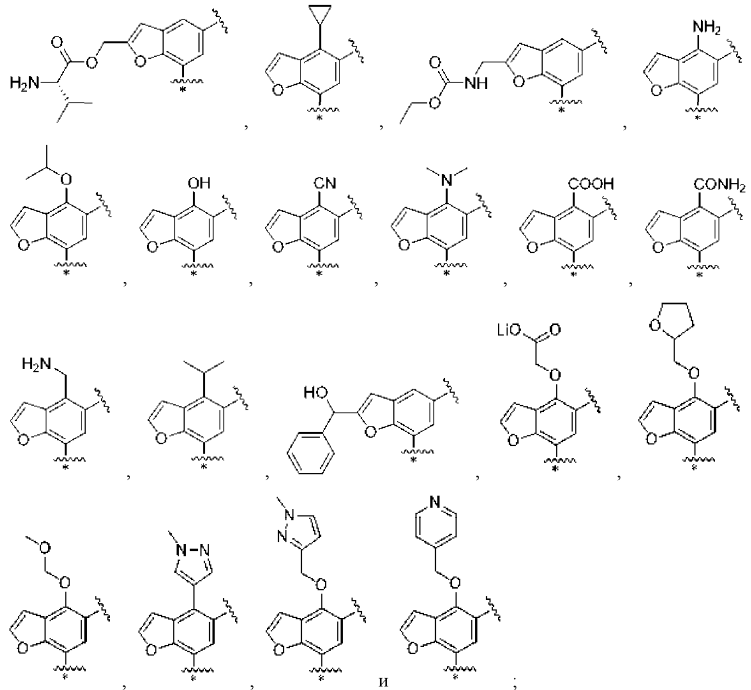




B

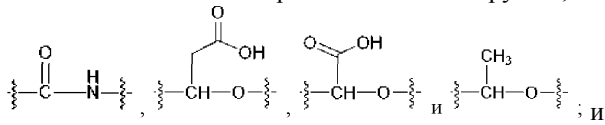
выбран из группы, состоящей из:



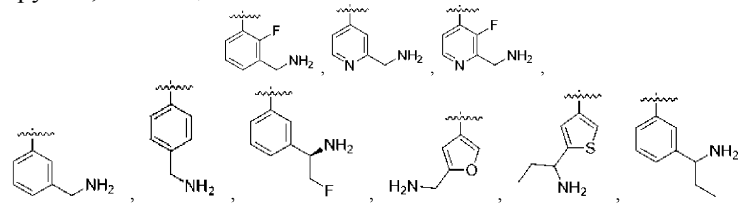


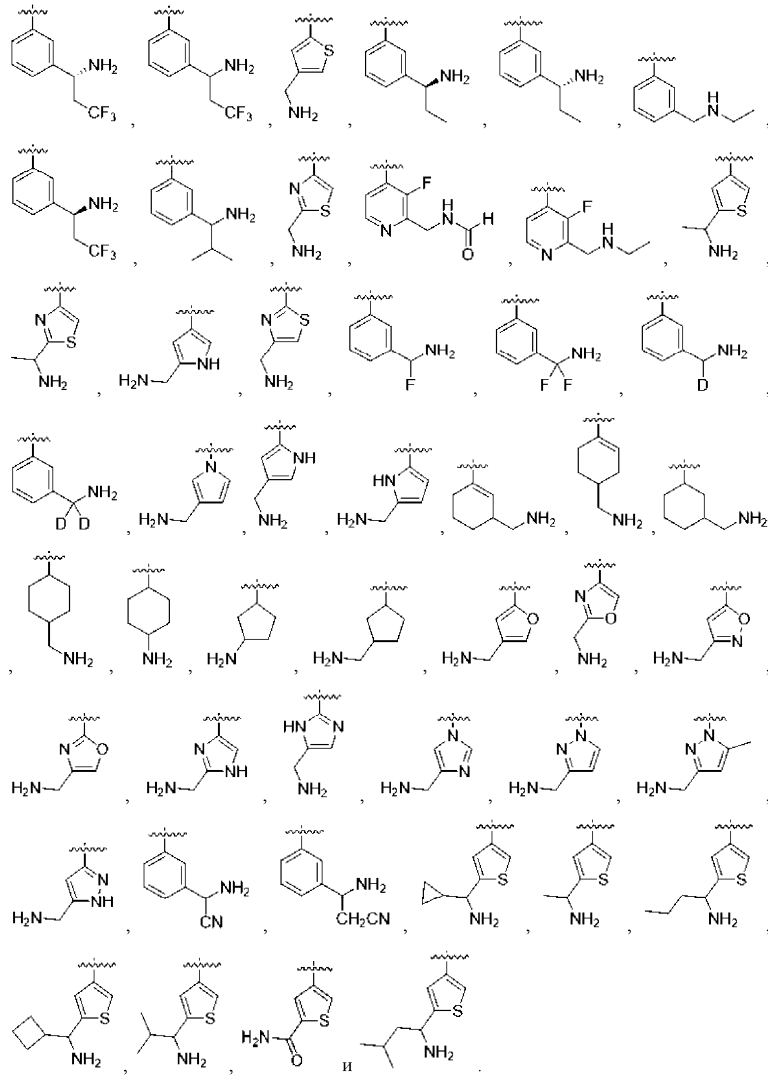
где звездочка (*) указывает место присоединения к C ;

---J---K--- выбран из группы, состоящей из $\text{---CH}_2\text{---O---}$, $\text{---O---CH}_2\text{---}$,

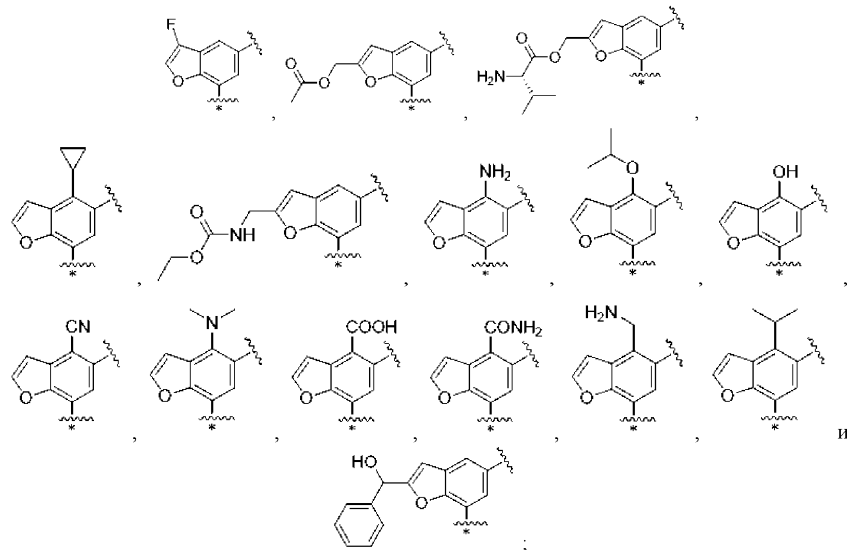


C выбран из группы, состоящей из:



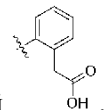


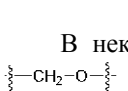
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) ^(B) выбран из группы, состоящей из:

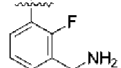
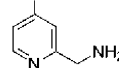
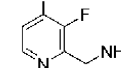
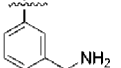


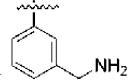
где звездочка (*) указывает место присоединения к ^(C).

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II), ^(A) представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  представляет собой

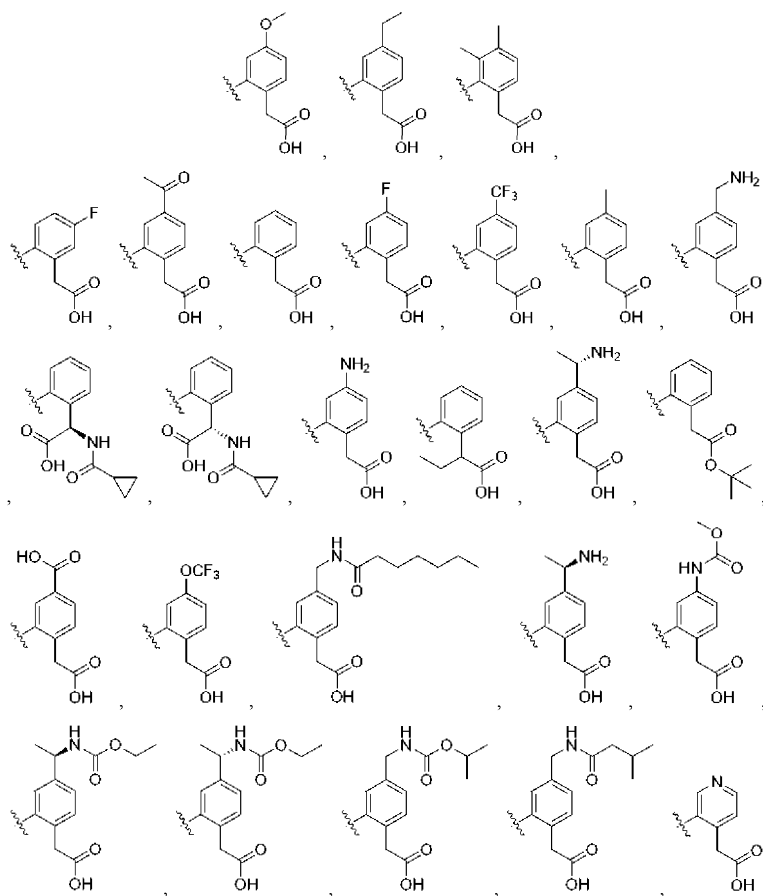
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) \textcircled{C} выбран из группы, состоящей из , ,  и . В предпочтительных вариантах осуществления \textcircled{C}

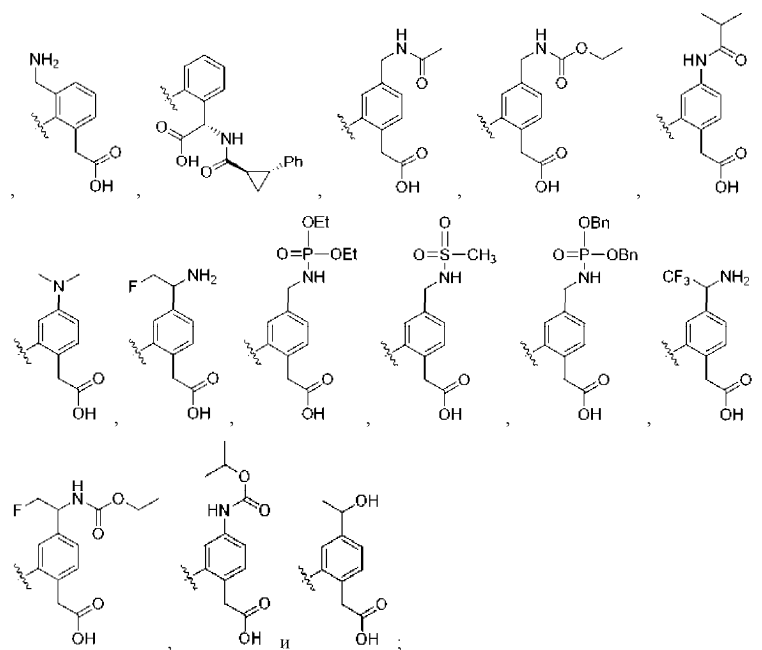
представляет собой .

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (III), и их фармацевтически приемлемым солям:

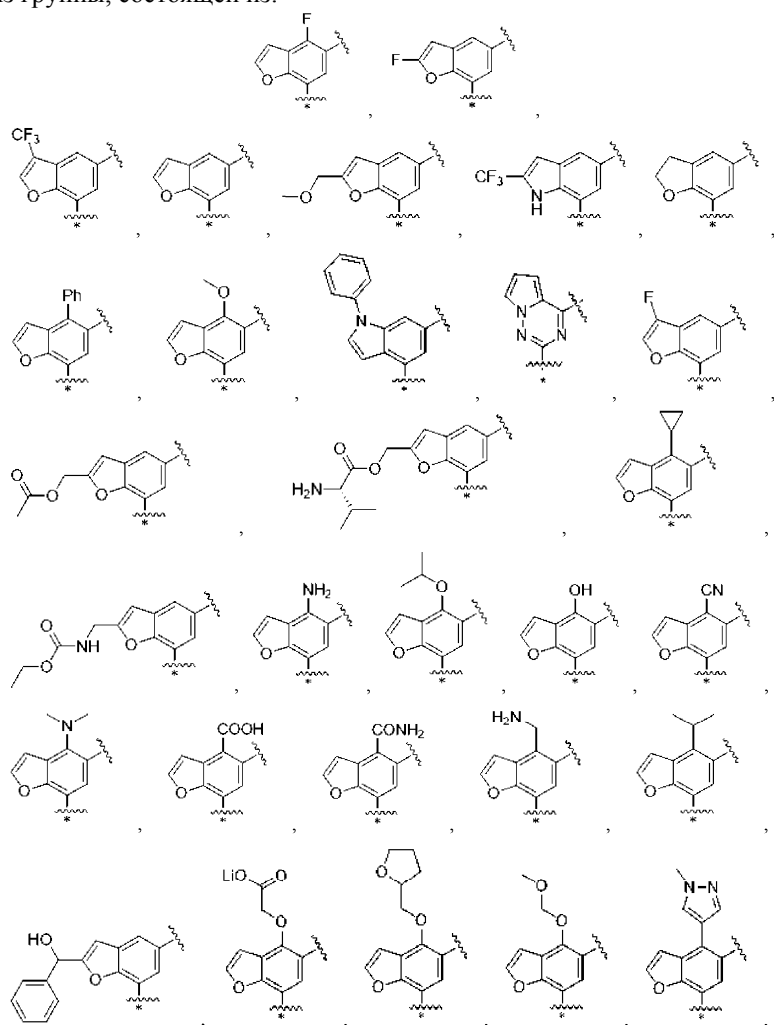
гд

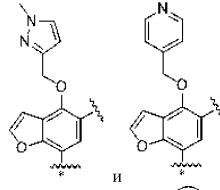
где \textcircled{A} выбран из группы, состоящей из:



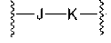


В) выбран из группы, состоящей из:

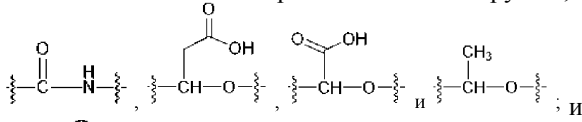
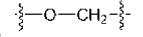
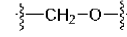




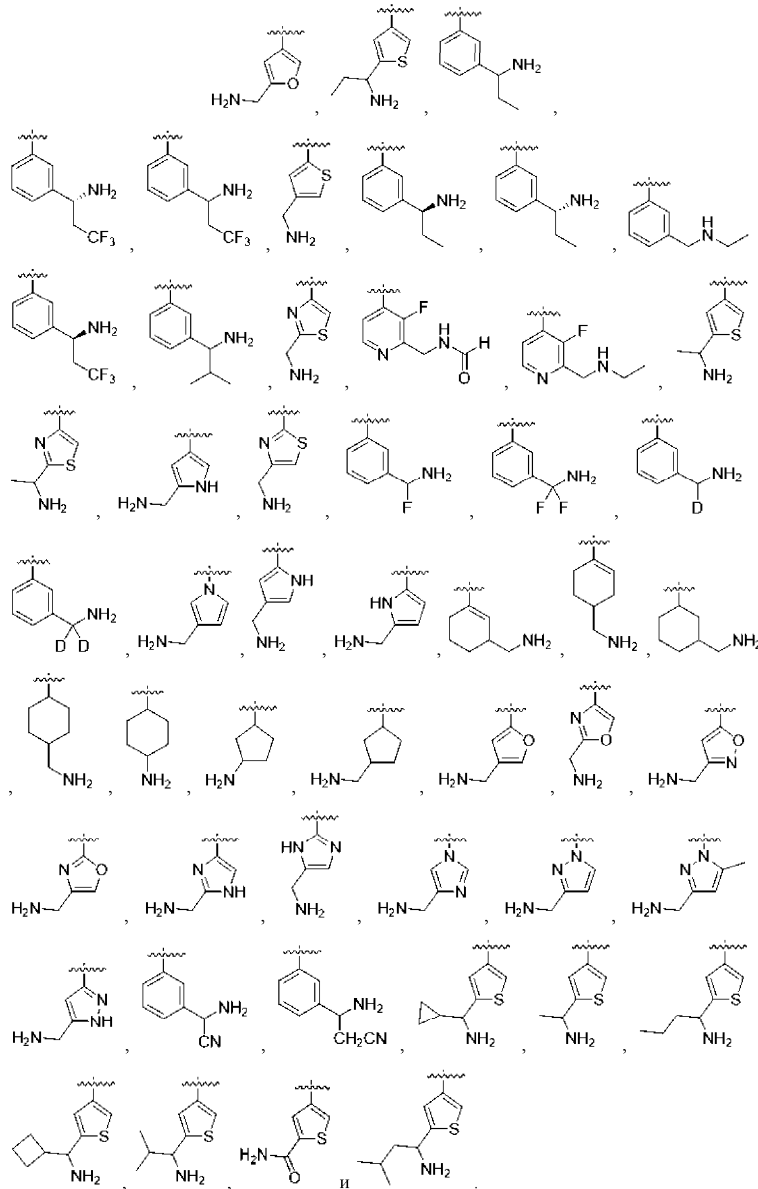
где звездочка (*) указывает место присоединения к C^* ;



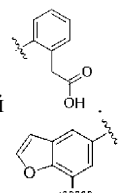
выбран из группы, состоящей из



C^* выбран из группы, состоящей из:

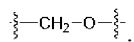


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) A^* представляет собой

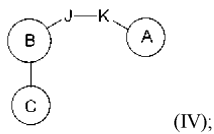


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) B^* представляет собой

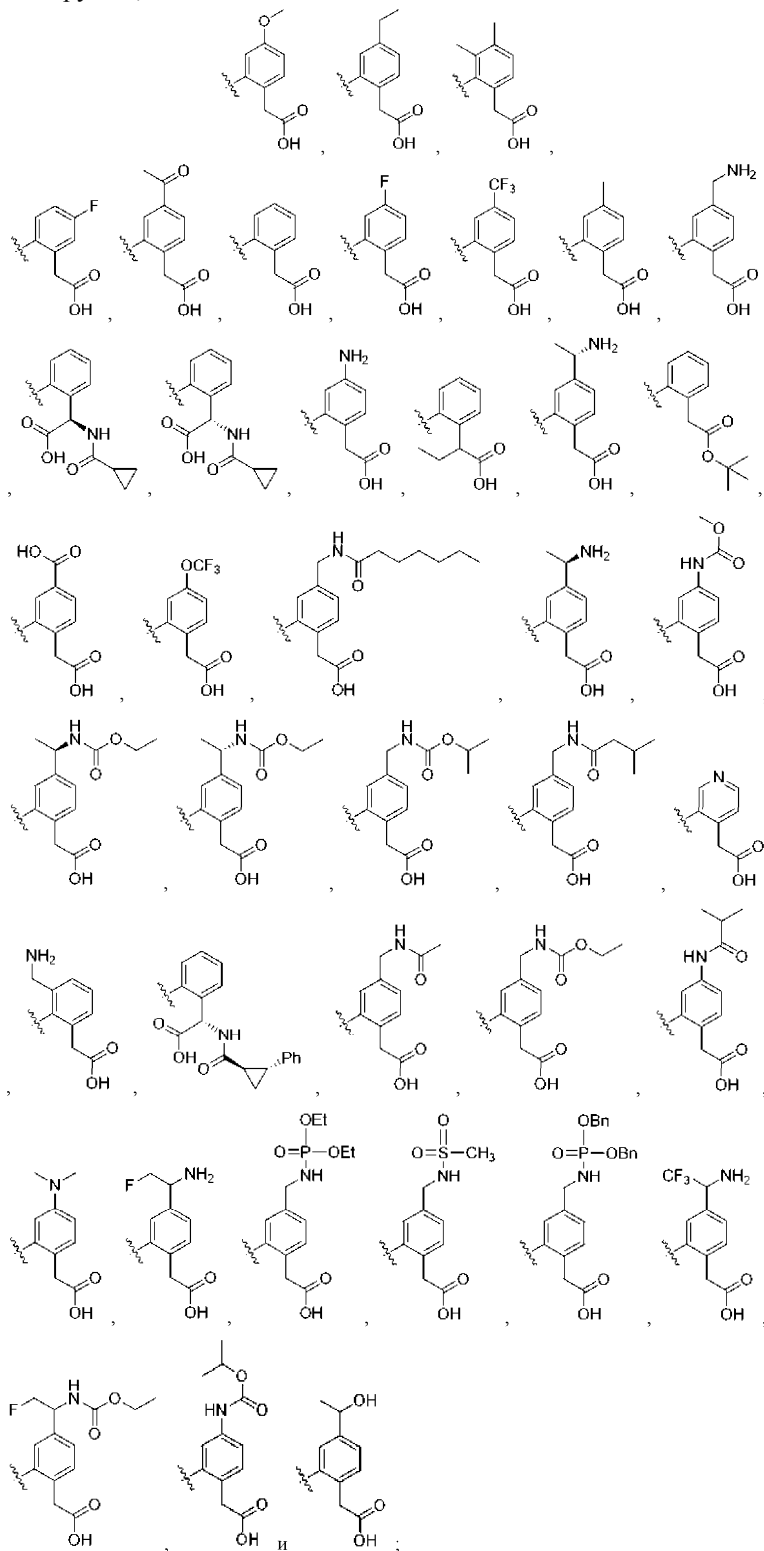
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) J-K^* представляет собой



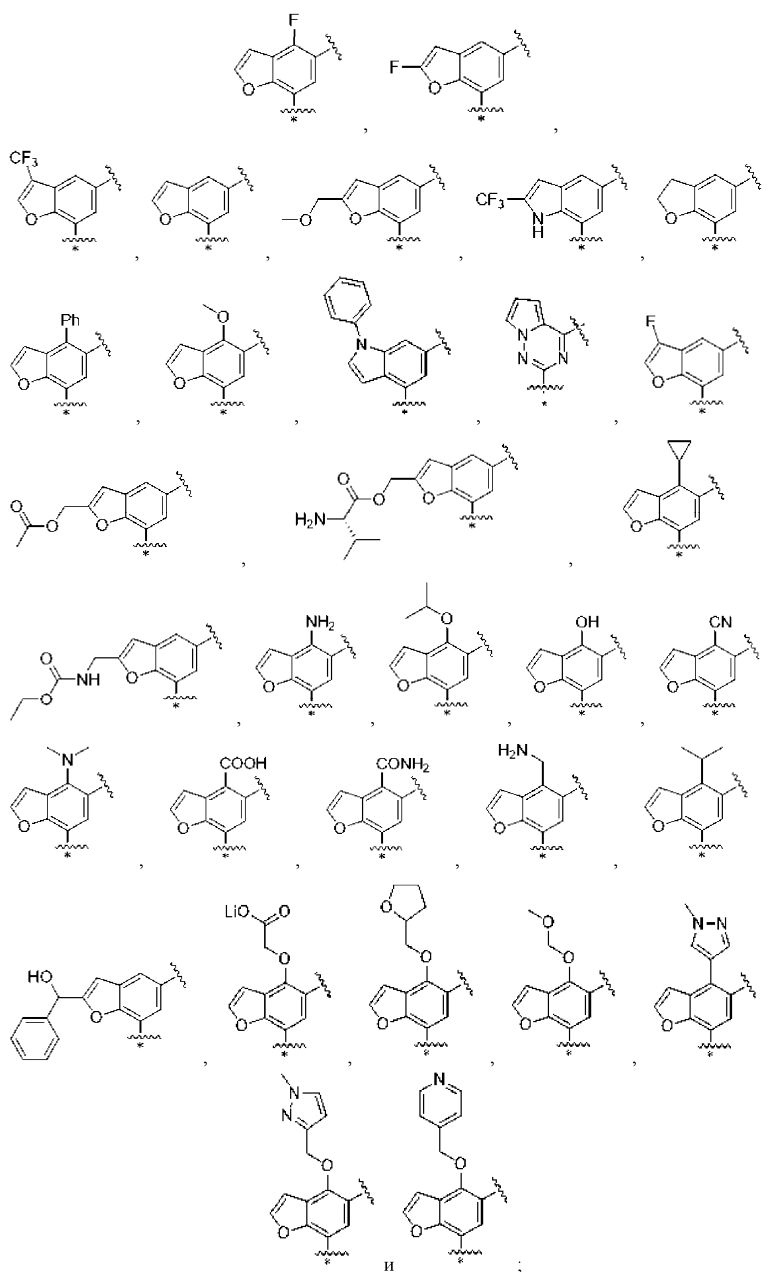
Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (IV), и их фармацевтически приемлемым солям:



где **A** выбран из группы, состоящей из:

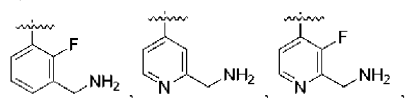


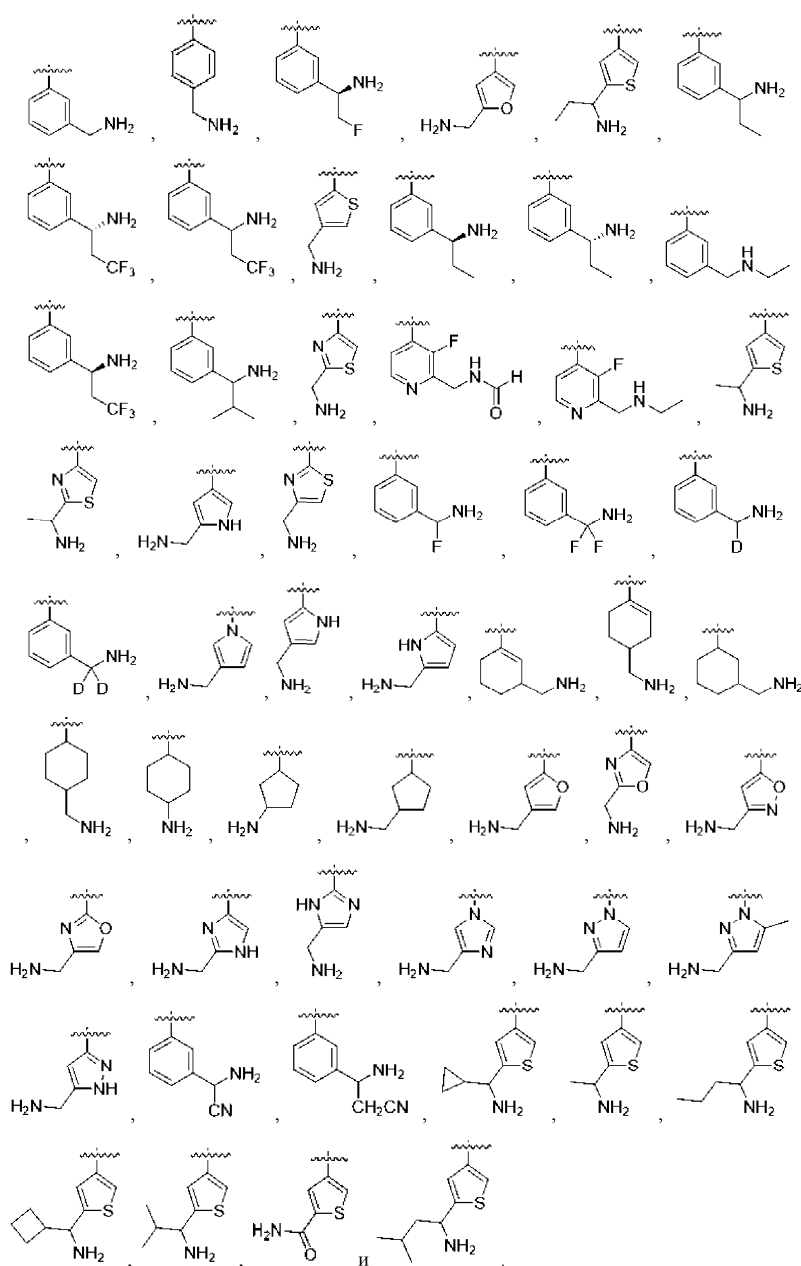
B выбран из группы, состоящей из:



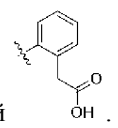
где звездочка (*) указывает место присоединения к C^* ;

J-K выбран из группы, состоящей из CH_2COOH , $\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ и $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; и C^* выбран из группы, состоящей из:

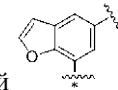




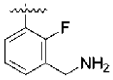
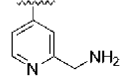
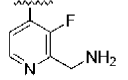
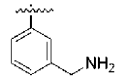
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) ^(A) представляет собой

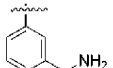


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) ^(B) представляет собой

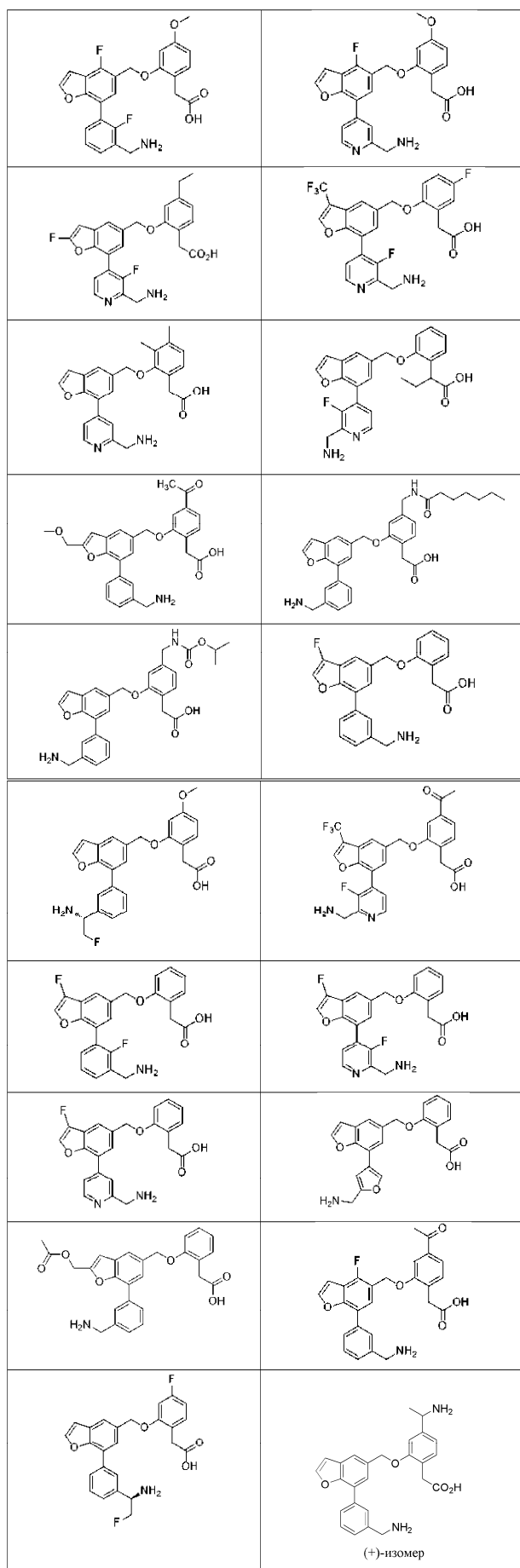


В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) ^(C) выбран из группы, состоящей

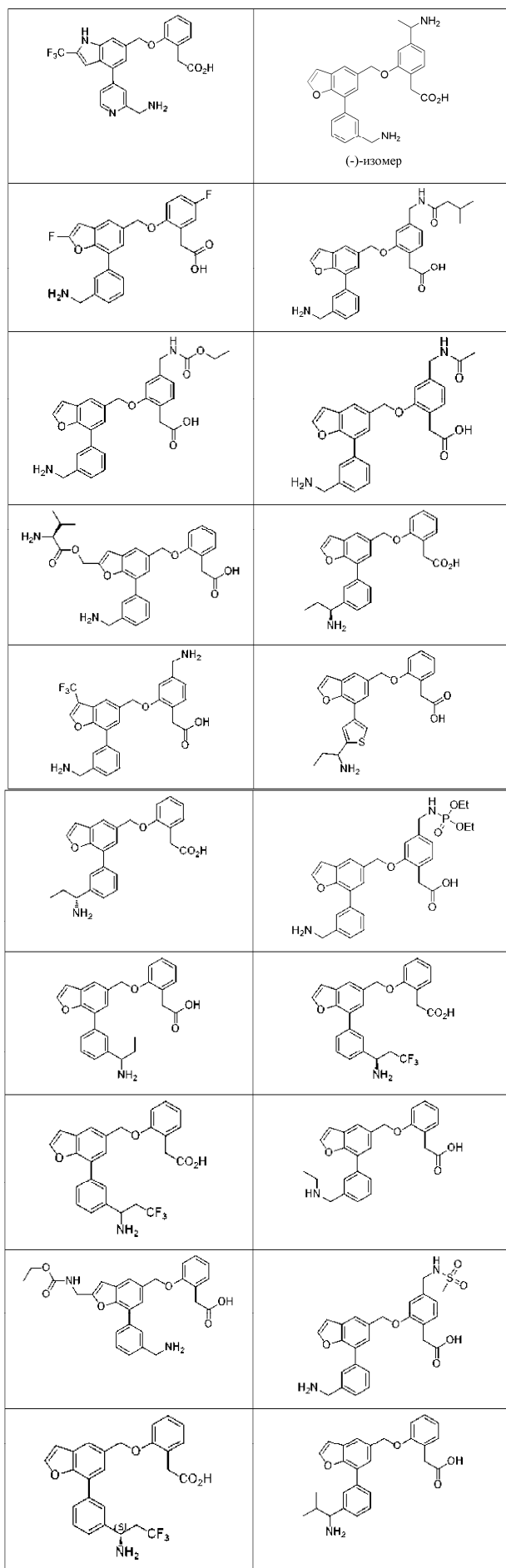
из , ,  и . В предпочтительных вариантах осуществления ^(C)

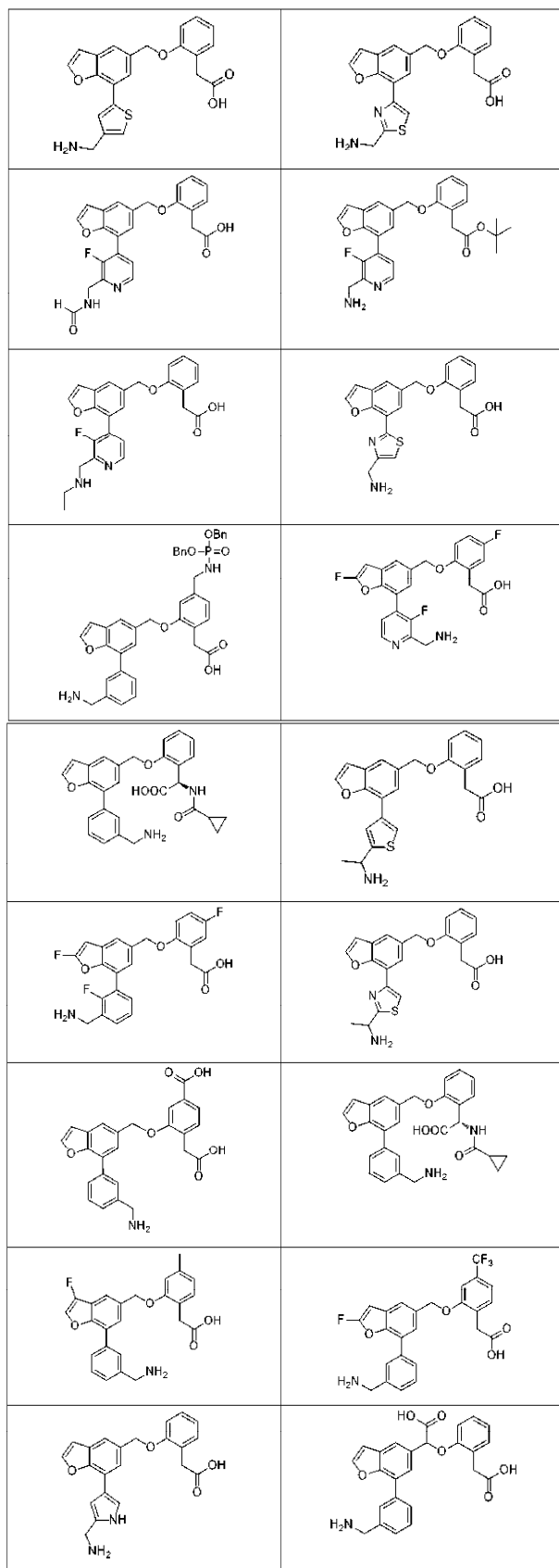
представляет собой .

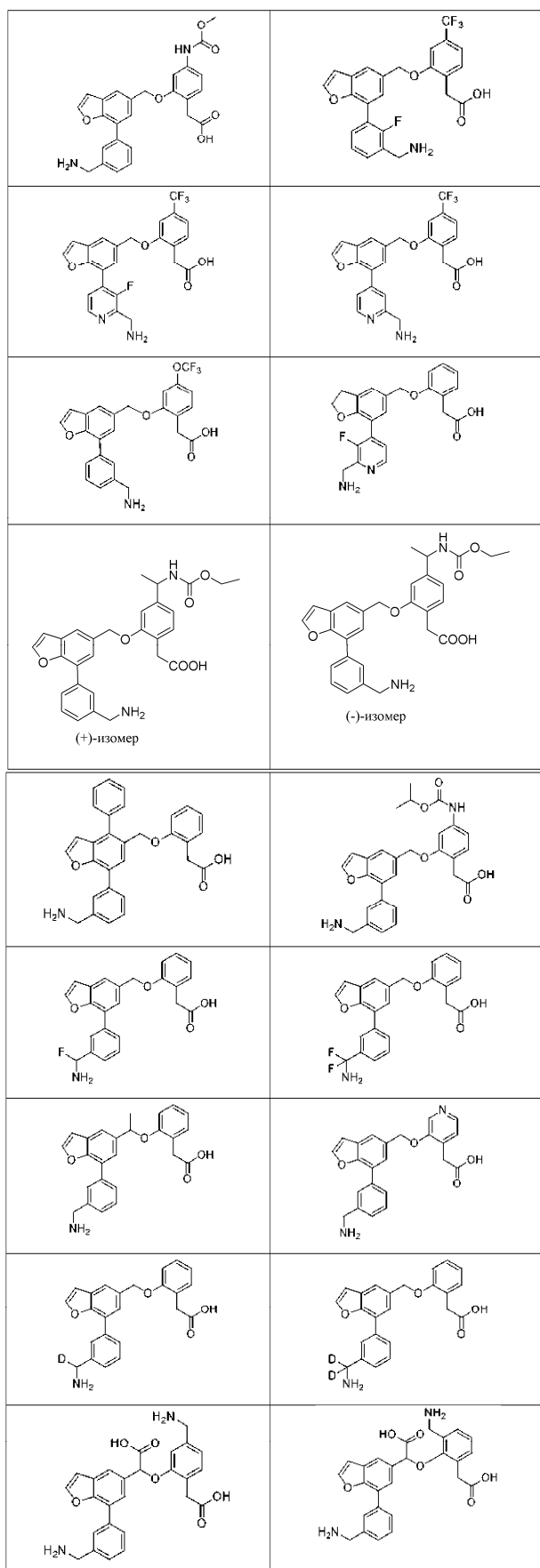
В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

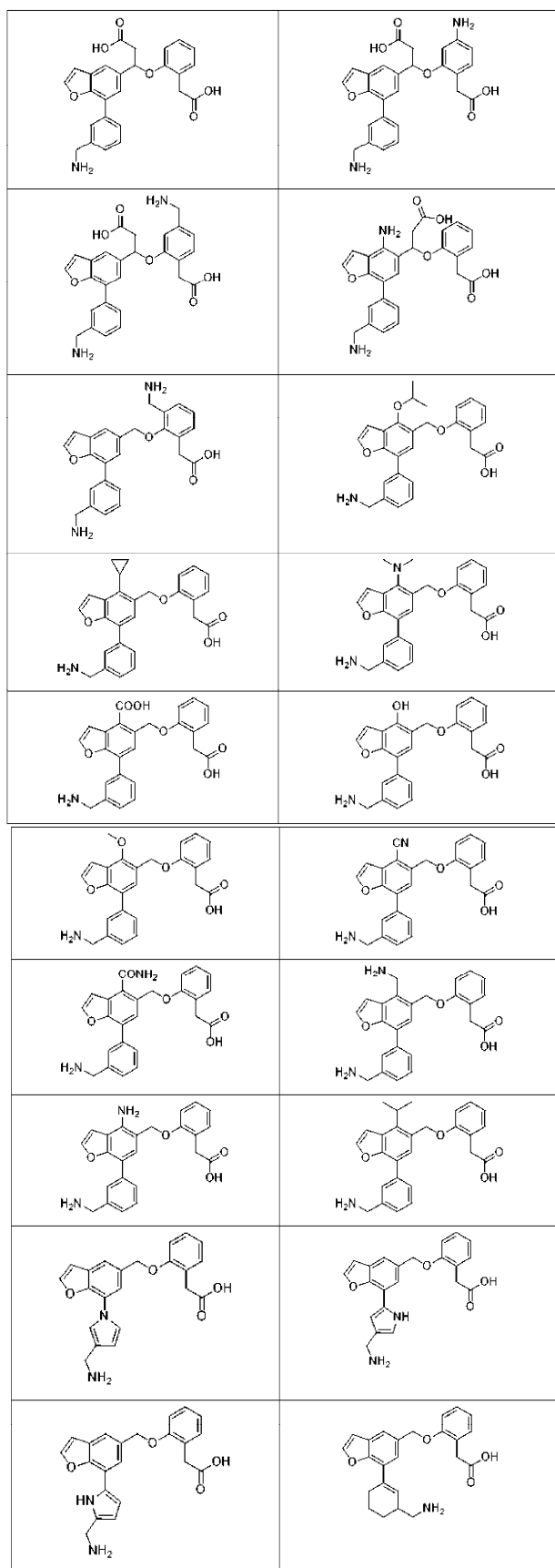


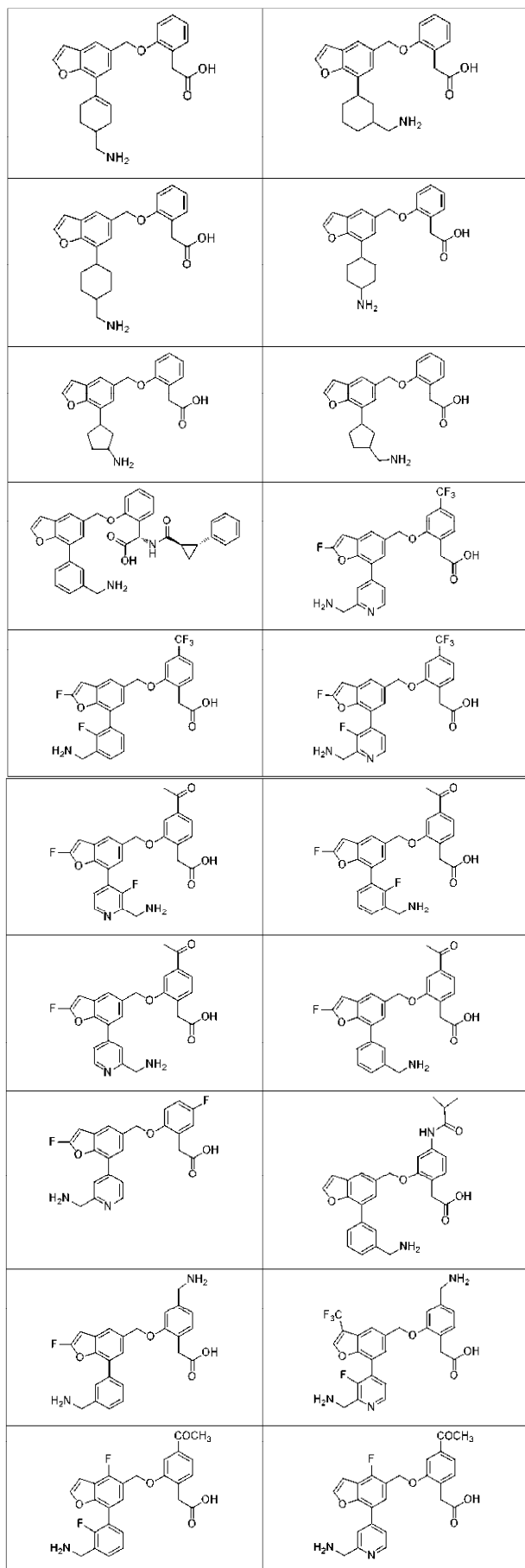
(+)-изомер

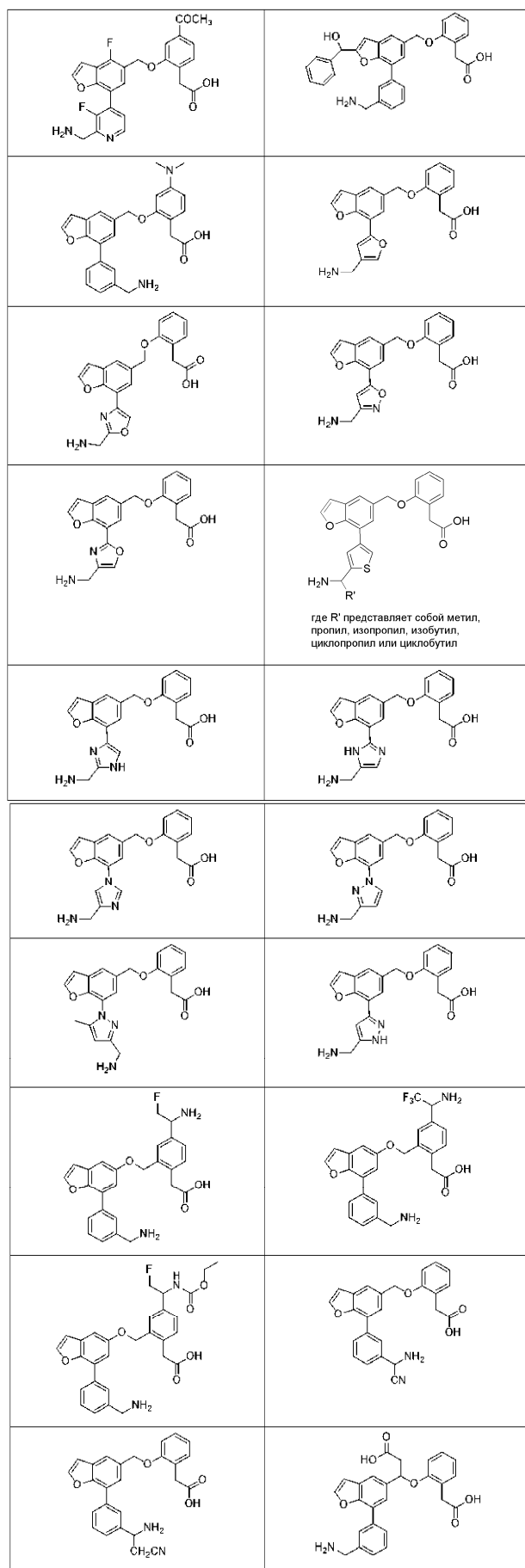


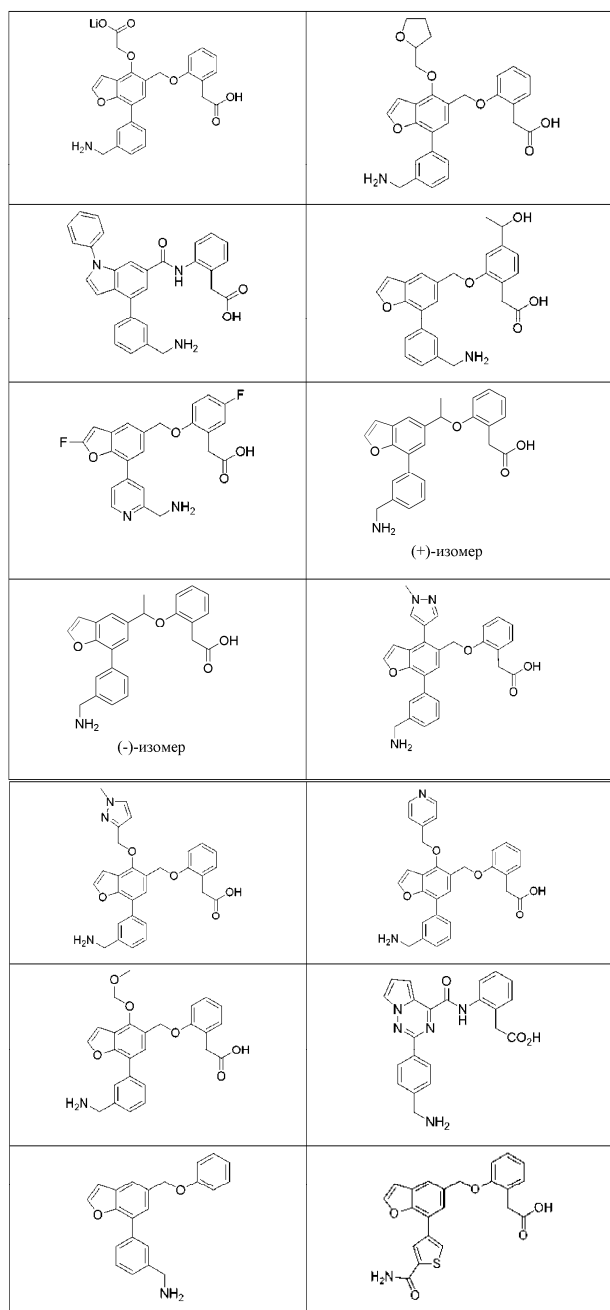












Фармацевтические композиции.

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению, которые могут включать их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции 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 патологического 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.

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberr-

рантной активностью системы комплемента.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединению по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к способам лечения или профилактики 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, тем самым излечивая или предотвращая заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента. За счет снижения активности системы комплемента у субъекта излечивается заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента.

В качестве альтернативы в определенных аспектах в изобретении предлагается соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Альтернативно, в некоторых аспектах изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Используемая в данном документе фраза "заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента" относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, при котором желательно 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 патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

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

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или состояния, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранопролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодных агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или состояния представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой атипичный гемолитический уремический синдром.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой отторжение трансплантата органа.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой тяжелую миастению.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой оптиконейромиелит.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой мембранопролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой болезнь холодных агглютининов.

В некоторых вариантах осуществления заболевания или патологического состояния представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах осуществления заболевания или патологического состояния, 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, рестеноз, 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, нарушения накопления тромбоцитов или гемодиализ.

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

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

В других вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения.

В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение трансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, экологическую болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

Составы, пути введения и дозирование.

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций и введены млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения, например перорально или парентерально, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутримышечно, местно или подкожно. Данным изобретением подразумеваются также дополнительные пути введения.

Таким образом, соединения по данному изобретению можно вводить системно, например перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более вспомогательными веществами и применять в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, плиток и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% массы данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ 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 лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. 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 лекарственной 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 также можно вводить внутривенно или внутривенно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут готовить в воде или физиологически

приемлемом водном растворе, необязательно смешанном 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 применения эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная 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 т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина 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 можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может достигаться путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов способы приготовления могут включать вакуумную сушку и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно фильтрованных растворах.

Для местного введения соединения по данному изобретению можно применять в чистом виде, т.е. когда они представляют собой жидкости. Однако, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов 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 т.п. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы в эффективных концентрациях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить с помощью впитывающих салфеток, применять для пропитки бинтов и других повязок или 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 использоваться с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыл и т.п. 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. Jaquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geia (патент США № 4992478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозировки соединений по данному изобретению, по меньшей мере первоначально, можно определять путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, необходимое для лечения, будет варьироваться не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или соли, но и от способа введения, природы состояния, подвергаемого лечению, а также возраста и состояния пациента, пациентом и в конечном итоге остается на усмотрение 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 1 кг 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 могут быть легко приготовлены в виде стандартной лекарственной формы; например, содержащие от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единицу лекарственной формы. В одном варианте осуществления в данном изобретении предлагается композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли, приготовленные в виде такой стандартной лекарственной формы. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз для введения через соответствующие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более дополнительных доз в день. Саму часть дозы можно дополнительно разделять, например, на ряд отдельных свободно разнесенных введений.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например другими агентами, применимыми для лечения или профилактики ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, применимыми для лечения или профилактики офтальмологического заболевания или заболевания глаз.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с длительным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением, как хорошо известно в данной области техники. Повторных введений активного соединения можно избегать при помощи таких систем, увеличивая удобство для субъекта и врача.

Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и хорошо известны обычному специалистам средней квалификации в данной области техники. Может быть желательно использовать имплантат с продолжительным замедленным высвобождением. Долгосрочное высвобождение, используемое в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и приспособлены для доставки терапевтических уровней активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней, а предпочтительно 60 дней.

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

Соединения по данному изобретению можно составлять для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из множества обычных трансплантатов, стентов, включая стентовые 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 можно помещать внутрь медицинского устройства, такого как стент, и доставлять к месту лечения для лечения части тела.

Стенты использовали в качестве носителей для доставки терапевтических средств (т.е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферийные сосуды. Конструкции стентов включают конструкции из патента США № 4733655 (Palmaz), патента США № 4800882 (Gianturco) или патента США № 4886062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся стенты и стенты с расширяющимися баллонами. Стенты также могут использоваться для доставки лекарственного средства в место контакта с сосудистой сетью, как раскрыто, например, в патенте США № 5102417 (Palmaz), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.) и в международных патентных заявках № WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center).

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, материалы покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено внутрь полимерных материалов или связано с полимерными материалами с использованием одной или более методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других составах соединения может связываться с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например, с помощью отделяемых связей и со временем высвобождаться или может удаляться активными механическими или химическими процессами. В других составах соединения может нахо-

даться в постоянно иммобилизованной форме, которая предоставляет соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть включено в полимерные композиции во время формирования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. 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 для этого варианта осуществления изобретения предпочтительнее использовать биорассасывающийся полимер, поскольку в отличие от биологически стабильного полимера он не будет присутствовать долгое время после имплантации, что вызывает какую-либо неблагоприятную хроническую локальную реакцию. Биорассасывающиеся полимеры, которые могут использоваться, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-гликолид) (PLLA/PGLA), поли(гидроксибутират), поли(гидроксибутират-ковалерат), 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-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полифосфоэфир, сложный полифосфоэфируретана, 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, полигидроксималяная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетаты, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биологически стабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, а также 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 акрилонитрил-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; пирановый сополимер; полигидроксипропилметакриламидфенол; полигидроксипропилметакриламидфенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактон; 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 изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т.п.

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

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия центрифугированием, погружения или распыления. Для этой цели также могут быть использованы 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 соединения составляют для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, чтобы соединение высвобождалось 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 способов описаны в патентной заявке США 2004/0243225 A1, полное раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме.

Более того, как описано, к примеру, в патенте США № 6770729, который полностью включен в данное описание, реагентами и условиями реакции полимерных композиций можно управлять так, 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 медицинское устройство (например, аналита, который облегчает разрушение или гидролиз некоторой части полимера), на получения доступа к одному или более компонентам внутри полимерной композиции (и, например, модулировать, таким образом, высвобождение соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления изобретения включает устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления данного изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия может модулироваться множеством полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления данного 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.

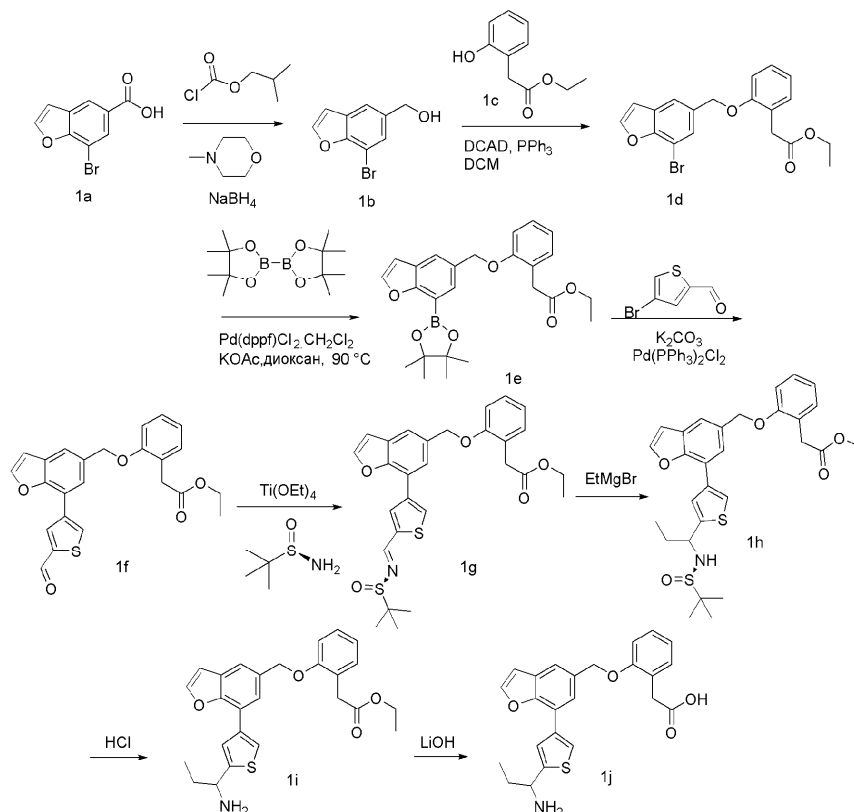
В данном изобретении также предлагается набор, включающий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства или средств млекопитающему для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью комплемента. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

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-((7-(5-(1-аминопропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (1j).

Стадия 1: Получение (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b).

К перемешиваемому раствору 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (1a) (10 г, 41,5 ммоль; CAS # 286836-25-7) и N-метилморфолина (5,47 мл, 49,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -5°C добавляли изо-

бутилхлорформиат (6,54 мл, 49,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, фильтровали через слой целита и осадок промывали ТГФ (3×20 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и осторожно добавляли (газ быстро выделялся) 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 в вакууме с получением (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (9 г, 96% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (1d).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (9 г, 39,6 ммоль), трифенилфосфина (11,44 г, 43,6 ммоль) и этил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (1c) (7,86 г, 43,6 ммоль; CAS # 41873-65-8) в ДХМ (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 ДХМ (40 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 50%] с получением этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1d) (11,5 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,01 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e).

К дегазированному раствору этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1d) (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, наполняли 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 (2×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя 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 (1e) (9 г, 90% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(5-формилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1f).

К дегазированному раствору этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (2 г, 4,58 ммоль) в диоксане (24 мл) добавляли 4-бромтиофен-2-карбальдегид (0,876 г, 5,01 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,527 г, 0,751 ммоль), раствор K₂CO₃ (2,076 г, 15,02 ммоль) в воде (8 мл) и нагревали при 90°C в течение 3 ч на масляной бане в атмосфере азота.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (15 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и упаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 12 г, элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] с получением этил 2-(2-((7-(5-формилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1f) (2,022 г, 100% выход) в виде желтого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,11-10,02 (м, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(5-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1g).

К раствору этил 2-(2-((7-(5-формилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1f) (2,02 г, 9,32 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,258 г, 18,63 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли тетраэтоксититан (3,91 мл, 18,63 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Выделившееся твердое вещество удаляли фильтрованием и осадок промывали этилацетатом (400 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 40 г, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] с получением этил 2-(2-((7-(5-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-

ацетата (1g) (1,596 г, 54% выход) в виде коричневого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,3 Гц, 2H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,96 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,19 (с, 9H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1h).

К раствору этил 2-(2-((7-(5-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1g) (0,3 г, 0,573 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли осторожно этилмагния бромид (0,430 мл, 0,859 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Реакцию осторожно гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] с получением этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1h) (0,318 г, 100% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14-8,11 (м, 1H), 8,09-8,01 (м, 1H), 7,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,00-3,92 (м, 3H), 3,64 (с, 2H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,15 (с, 9H), 1,05-0,98 (м, 3H), 0,95-0,88 (м, 3H).

Стадия 7: Получение этил 2-(2-((7-(5-(1-аминопропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1i).

К раствору этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1h) (318 мг, 0,574 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (0,861 мл, 1,723 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 3H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,24 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,02-3,89 (м, 3H), 3,64 (с, 2H), 2,04-1,79 (м, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,90 (т, J=7,5 Гц, 3H).

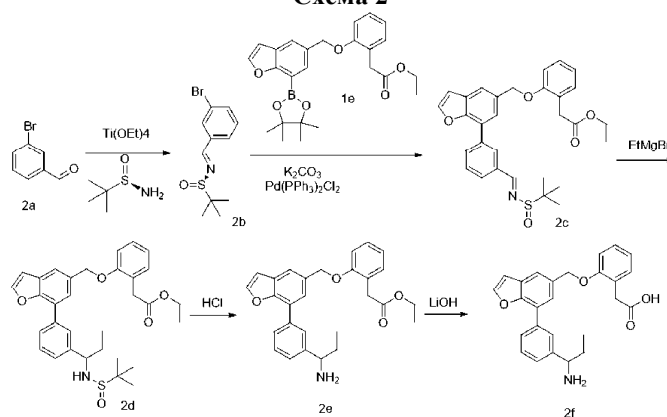
Стадия 8: Получение 2-(2-((7-(5-(1-аминопропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (1j).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(5-(1-аминопропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1i) (255 мг, 0,510 ммоль, из вышеуказанной стадии) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (48,9 мг, 2,042 ммоль) и перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли 5 мл воды и подкисляли до pH 5, используя 1 М HCl. Отделенное твердое вещество декантировали, растворяли в ДМСО и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой [колонокка C18, 40 г, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] с получением 2-(2-((7-(5-(1-аминопропил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (1j) (61 мг, 28,4% выход) хлористоводородной соли в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,14 (с, 1H), 8,53 (с, 3H, способные к обмену D₂O), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,65-4,54 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,14-1,85 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,3 Гц, 3H);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₂₃NO₄S·HCl·1,5H₂O: С, 59,44; Н, 5,61; Cl, 7,31; N, 2,89; Найдено: С, 59,56; Н, 5,26; Cl, 7,52; N, 3,09.

Схема 2



Получение 2-(2-((7-(3-(1-аминопропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (2f).
Стадия 1: Получение N-(3-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2b).

Соединение 2b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из 3-бромбензальдегида (2a) (2 г, 10,81 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,62 г, 21,62 ммоль), тетраэтоксититан (4,53 мл, 21,62 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] N-(3-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2b) (2,157 г, 69,2% выход) в виде коричневого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,11 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (д.т., J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=8,0, 2,1, 1,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,17 (д, J=3,1 Гц, 9H).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2c).

Соединение 2c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (1,665 г, 3,82 ммоль) в диоксане (24 мл), используя N-(3-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2b) (1,1 г, 3,82 ммоль), бис-(трифенилфосфин) палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,402 г, 0,573 ммоль), раствор K₂CO₃ (1,583 г, 11,45 ммоль) в воде (8 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (2c) (1,64 г, 3,17 ммоль, 83% выход) в виде желтого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,44 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 2H), 8,06-8,01 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 2H), 5,27 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (д, J=2,6 Гц, 2H), 1,21 (с, 9H), 1,00-0,94 (м, 3H).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2d).

Соединение 2d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2c) (0,3 г, 0,580 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C, используя этилмагнийбромид (0,435 мл, 0,869 ммоль) и перемешивание при -78°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (2d) (279 мг, 88% выход).

МС (ЭС⁺) 548,2 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-аминопропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2e).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2d) (279 мг, 0,509 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2N. раствор HCl (0,764 мл, 1,528 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺) 444,2 (M+1).

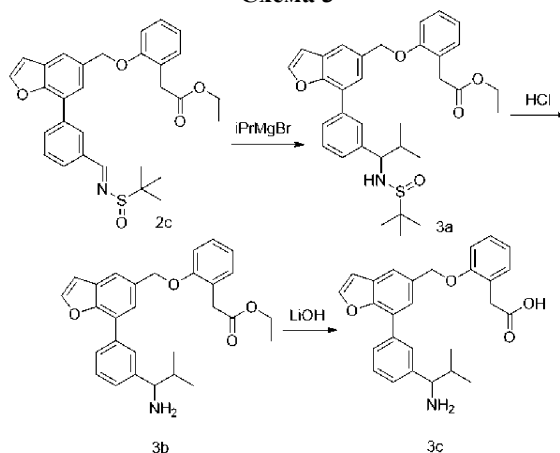
Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(3-(1-аминопропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (2f).

Соединение 2f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-аминопропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2e) (226 мг, 0,510 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (86 мг, 2,038 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (40 г), элюирование 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-аминопропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (2f) (46 мг, 21,73% выход) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (с, 1H, способные к обмену D₂O), 8,45 (с, 3H, способные к обмену D₂O), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,11-1,82 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H). МС (ЭС⁺): 416,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₅NO₄·HCl·1,25H₂O: C, 65,82; H, 6,05; Cl, 7,47; N, 2,95; Найдено: C, 65,89; H, 5,83; Cl, 7,61; N, 3,17.

Схема 3



Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (3с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (3а).

Соединение 3а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (2с) (0,400 г, 0,773 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C , используя изопротилмагния бромид (2,318 мл, 4,64 ммоль) и перемешивание при -78°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (3а) (360 мг, 83% выход);

МС (ЭС^+): 562,3 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (3б).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (3а) (360 мг, 0,641 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (0,764 мл, 1,528 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (3б), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС^+): 458,2 (M+1).

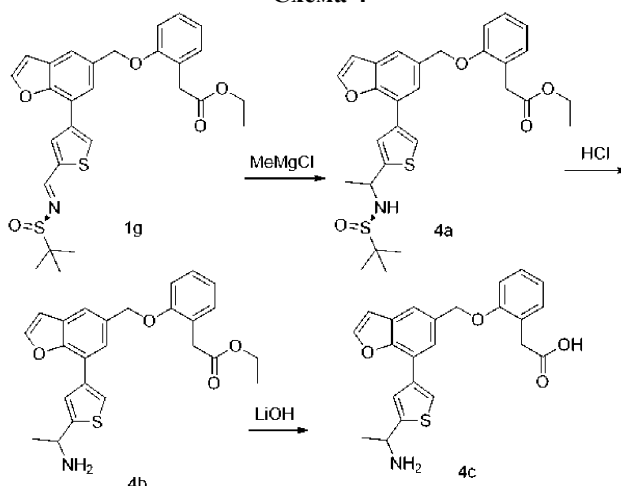
Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (3с).

Соединение 3с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (3б) (297 мг, 0,649 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (62,2 мг, 2,60 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-метилпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (3с) (16 мг, 6% выход) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (с, 1H, способные к обмену D_2O), 8,49-8,43 (м, 3H, способные к обмену D_2O), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00-7,89 (м, 2H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,50 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,23 (м, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,17-4,00 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,31-2,15 (м, 1H), 1,07 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,80 (д, $J=6,7$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 430,2 (M+1).

Схема 4



Получение 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (4c).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (4a).

Соединение 4a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(5-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1g) (0,4 г, 0,773 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C , используя метилмагнийхлорид (1,528 мл, 4,58 ммоль) и перемешивание при -78°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (4a) (301 мг, 0,530 ммоль, 69,4% выход).

МС (ЭС^+): 540,2 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (4b).

К раствору этил 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (4a) (301 мг, 0,558 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2N. раствор HCl (0,837 мл, 1,673 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (4b), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС^+): 437,0 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (4c).

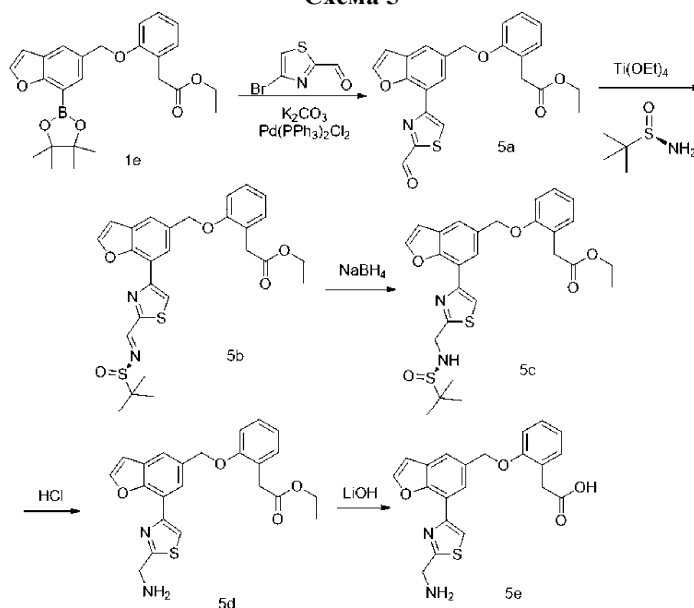
Соединение 4c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (4b) (243 мг, 0,558 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (53,4 мг, 2,232 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (40 г), элюируя 0,1% водным раствором HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(5-(1-аминоэтил)тиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (4c) (28 мг, 12% выход) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (с, 3H), 8,22-8,17 (м, 1H), 8,17-8,13 (м, 1H), 7,95 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,31-7,13 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 2H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,27-5,15 (м, 2H), 4,82 (с, 1H), 3,73 (с, 2H), 1,66 (дд, $J=6,9, 2,3$ Гц, 3H).

МС (ЭС): 405,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 60,99; Н, 5,12; Cl, 7,83; N, 3,09; Найдено: С, 61,10; Н, 5,45; Cl, 7,47; N, 2,98.

Схема 5



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

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-формилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5a).

Соединение 5a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (1 г, 2,292 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 2-бромтиазол-4-карбальдегид (0,440 г, 2,292 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,241 г, 0,344 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,950 г, 6,88 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(2-формилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (5a) (664 мг, 0,575 ммоль, 68,7% выход) в виде желтого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,08 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,84 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,80 (т, J=2,5 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 1H), 7,40 (дд, J=14,1, 7,0 Гц, 1H), 7,23 (д.т., J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,28 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 422,0 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5b).

Соединение 5b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из 3 этил 2-(2-((7-(2-формилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5a) (950 мг, 2,254 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (546 мг, 4,51 ммоль), тетраэтоксититан (0,945 мл, 4,51 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (5b) (1,142 г, 2,177 ммоль, 97% выход) в виде коричневого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,08 (с, 9H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 525,1 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-(((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5c).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5b) (862 мг, 1,643 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воды (1 мл) добавляли порциями боргидрид натрия (186 мг, 4,93 ммоль) при температуре ниже -56°C в течение 2 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин и давали нагреться до -12°C в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением ацетона (1 мл), перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водой (10 мл) и концентрировали для удаления ацетона и тетрагидрофурана. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (2×20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили и концентрировали, получая прозрачное масло. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (25 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0 до 100%)] с полу-

чением этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5с) (236 мг, 0,448 ммоль, 27,3% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 8,18 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,13 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,92 (т.д., $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 6,42 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,57 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,23 (с, 9H), 1,02 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 527,1 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5d).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5с) (234 мг, 0,444 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2N. раствор HCl (0,666 мл, 1,333 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5d), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС^+): 423,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (5е).

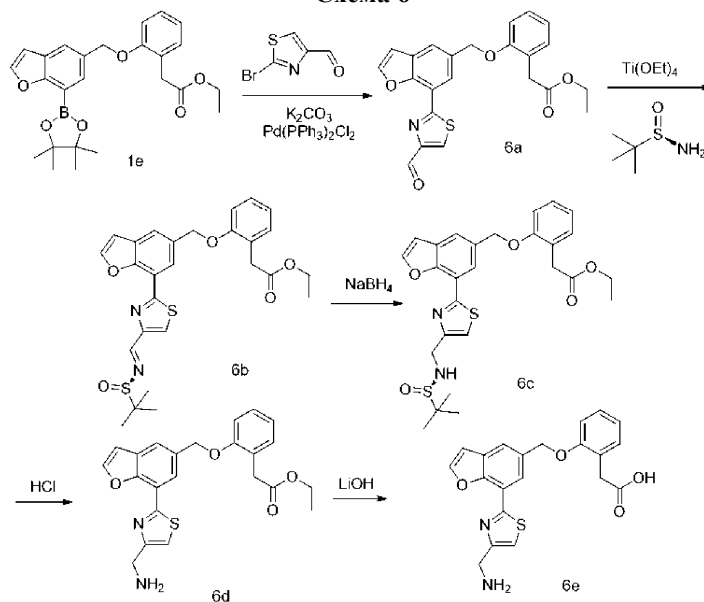
Соединение 5е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (5d) (188 мг, 0,445 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (42,6 мг, 1,780 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (5е) (83 мг, 47% выход) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74-8,63 (м, 3H, способные к обмену D_2O), 8,41 (с, 1H), 8,21 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,95-6,88 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,60-4,51 (м, 2H), 3,60 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 395,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1,3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 53,79; H, 4,79; Cl, 9,83; N, 5,97; Найдено: C, 53,83; H, 4,69; Cl, 9,93; N, 5,88.

Схема 6



Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (6е).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(4-формилтиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6а).

Соединение 6а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1е) (1 г, 2,292 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 2-бромтиазол-4-карбальдегид (0,440 г, 2,292 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,241 г, 0,344 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,950 г, 6,88 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ из 0-50%] этил 2-(2-((7-(4-формилтиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (6а) (664 мг, 68,7%

выход) в виде желтого сиропа.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,00 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 422,1 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(4-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6b).

Соединение 6b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4-формилтиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6a) (664 мг, 1,575 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (382 мг, 3,15 ммоль), тетраэтоксититан (0,661 мл, 3,15 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] этил 2-(2-((7-(4-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (6b) (528 мг, 63,9% выход) в виде коричневого сиропа.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,02-3,95 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,22 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 525,1 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6с).

Соединение 6с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5 из этил 2-(2-((7-(4-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6b) (528 мг, 1,006 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воды (1 мл), используя боргидрид натрия (114 мг, 3,02 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (25 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-100%)] этил 2-(2-((7-(4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (6с) (484 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,94 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,40 (дд, J=6,2, 3,5 Гц, 2H), 4,01-3,94 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,19 (с, 9H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 527,2 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6d).

К раствору этил 2-(2-((7-(4-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6с) (484 мг, 0,919 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водную 2N. HCl (1,378 мл, 2,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6d), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

(ЭС^+): 423,1 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (6е).

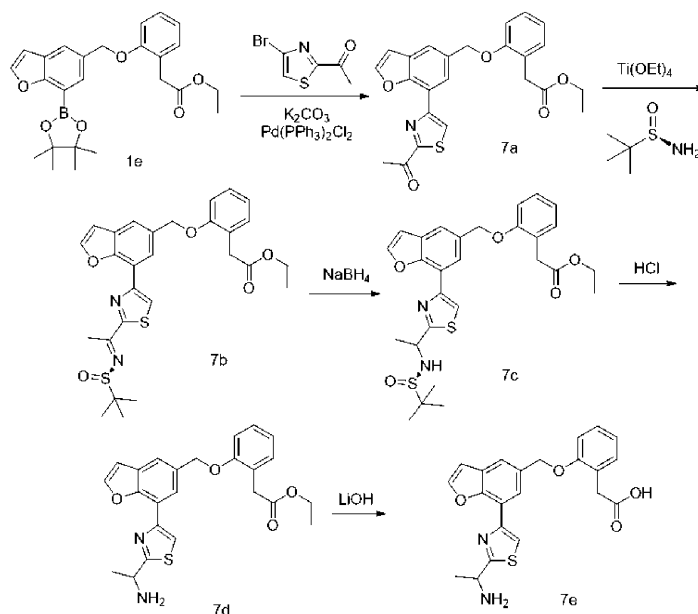
Соединение 6е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (6d) (388 мг, 0,918 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (154 мг, 3,67 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(4-(аминометил)тиазол-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (6е) (41 мг, 11,32% выход) белый гидрохлорид.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (с, 3H, способные к обмену D_2O), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,37-4,22 (м, 2H), 3,61 (с, 2H).

МС (ЭС^+): 395,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1,25\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 52,98; Н, 4,92; Cl, 9,31; N, 5,88; Найдено: С, 52,80; Н, 4,98; Cl, 9,79; N, 5,93.

Схема 7



Получение 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (7e).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-ацетилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7a).

Соединение 7a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (1 г, 2,292 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 1-(4-бромтиазол-2-ил)этанон (0,472 г, 2,292 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,241 г, 0,344 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,950 г, 6,88 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ из 0-50%] этил 2-(2-((7-(2-ацетилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7a) (950 мг, 98% выход) в виде желтого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,20 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,12 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,97 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 436,0 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7b).

Соединение 7b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-ацетилтиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7a) (950 мг, 2,181 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (529 мг, 4,36 ммоль), тетраэтоксититан (0,915 мл, 4,36 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (7b) (714 мг, 61% выход) в виде коричневого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 7,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,01-3,91 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,28 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 539,1 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7c).

Соединение 7c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5 из этил 2-(2-((7-(2-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7b) (714 мг, 1,325 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (1 мл), используя боргидрид натрия (150 мг, 3,98 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (25 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-100%)] этил 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (7c) (712 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 541,2 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7d).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-

ил)метокси)фенил)ацетата (7с) (715 мг, 1,322 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (1,984 мл, 3,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7d), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 437,1 (M+1).

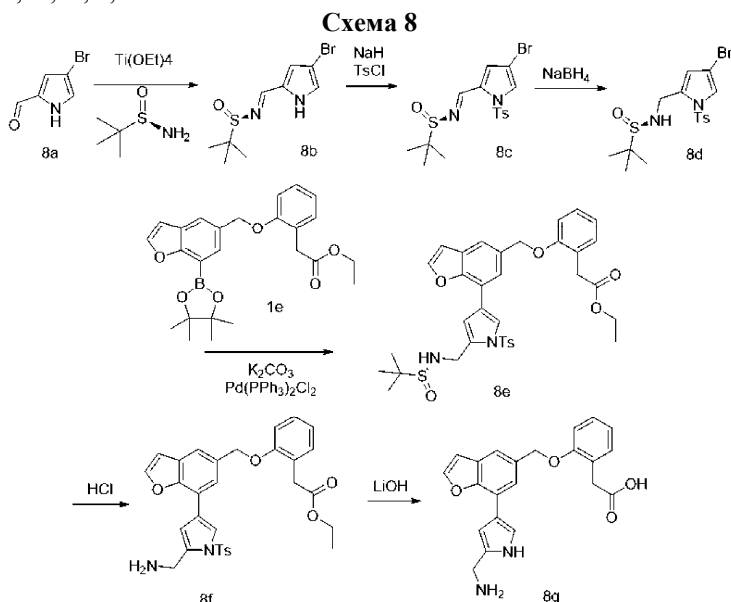
Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (7e).

Соединение 7e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (7d) (554 мг, 1,269 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (213 мг, 5,08 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(1-аминоэтил)тиазол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (7e) (193 мг, 37% выход) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (с, 1H), 8,77 (с, 3H), 8,35 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,84 (т, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,96-4,80 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,64 (д, J=6,8 Гц, 3H).

МС (ЭС⁺): 409,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₂H₂₀N₂O₄S·HCl·H₂O: C, 57,08; H, 5,01; Cl, 7,66; N, 6,05; Найдено: C, 56,88; H, 5,02; Cl, 7,56; N, 6,00.



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1H-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (8g).

Стадия 1: Получение N-((4-бром-1H-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8b).

Соединение 8b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из 4-бром-1H-пирроле-2-карбальдегида (8a) (1 г, 5,75 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,393 г, 11,49 ммоль), тетраэтоксититан (2,410 мл, 11,49 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] N-((4-бром-1H-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8b) (1,37 г, 4,94 ммоль, 86% выход) в виде коричневого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 1,15 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 278,9 (M+1).

Стадия 2: Получение N-((4-бром-1-тозил-1H-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8с).

К раствору N-((4-бром-1H-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8b) (650 мг, 2,345 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (281 мг, 7,04 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин с последующим добавлением 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1341 мг, 7,04 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи и выливали в EtOAc. Реакционную смесь подкисляли 3 M HCl, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью ко-

лоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc: MeOH (9:1) в гексане 0-100%] с получением N-((4-бром-1-тозил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8с) (222 мг, 22% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,10 (с, 9H);

МС (ЭС^+): 432,9 (M+1).

Стадия 3: Получение N-((4-бром-1-тозил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8d).

Соединение 8d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из N-((4-бром-1-тозил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8с) (222 мг, 0,515 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воды (0,3 мл), используя боргидрид натрия (58,4 мг, 1,544 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (25 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-100%)] N-((4-бром-1-тозил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8d) (200 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭС^+): 434,9 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (8е).

Соединение 8е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1е) (224 мг, 0,512 ммоль) в диоксане (12 мл), используя N-((4-бром-1-тозил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (8d) (222 мг, 0,512 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$]

(53,9 мг, 0,077 ммоль), раствор K_2CO_3 (212 мг, 1,537 ммоль) в воде (4 мл) и нагревая при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (8е) (208 мг, 61% выход) в виде желтого сиропа.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,67-7,65 (м, 2H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (дд, J=7,6, 3,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,31-4,20 (м, 2H), 3,96 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,12 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 663,0 (M+1).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (8f).

К раствору этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (8е) (208 мг, 0,314 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (0,471 мл, 0,941 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (8f), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

(ЭС^+): 559,2 (M+1).

Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (8g).

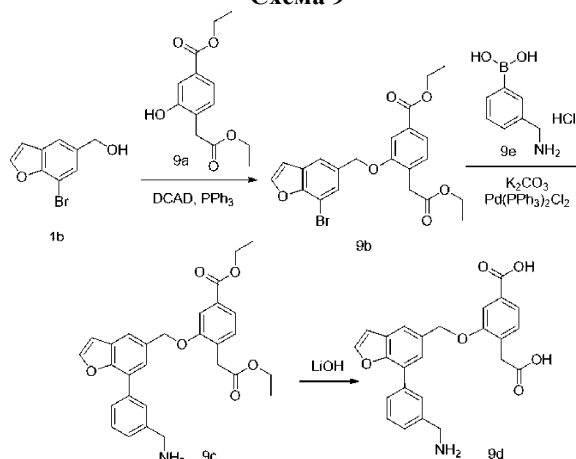
Соединение 8g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1-тозил-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (8f) (166 мг, 0,297 ммоль) в ТГФ (1 мл), метанола (0,1 мл) и воды (0,1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (28,5 мг, 1,189 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(5-(аминометил)-1Н-пиррол-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (8g) (25 мг, 22%) хлористоводородную соль в виде светло-розового твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (уш.с, 1H), 11,20 (уш.с, 1H), 8,17 (с, 3H), 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,60 (с, 2H).

МС (ЭС^+): 377,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,1\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,81; H, 5,65; Cl, 8,53; N, 6,13; Найдено: C, 57,77; H, 5,29; Cl, 8,97; N, 6,01.

Схема 9



Получение 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (9d).

Стадия 1: Получение этил 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоата (9b).

Соединение 9b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (191 мг, 0,842 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (265 мг, 1,011 ммоль) и этил 4-(2-этоксид-2-оксоэтил)-3-гидроксибензоат (9а) (170 мг, 0,674 ммоль), раствор бис-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD) (371 мг, 1,011 ммоль) в ДХМ (10 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя смесью изомеров гексана/этилацетата (от 1:0 до 3:1)] этил 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоат (9b) (217 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,39 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,31 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 4,02 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 483,00 и 485,00 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 2: Получение этил 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоата (9с).

Соединение 9с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 3-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоата (9b) (202 мг, 0,438 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилгидрохлорид бороновой кислоты (9е) (123 мг, 0,657 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (61,5 мг, 0,088 ммоль), раствор K_2CO_3 (182 мг, 1,314 ммоль) в воде (1,5 мл) и при нагревании при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель с дихлорметаном/метанолом (от 1:0 до 19:1)] этил 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоат (9с) (126 мг, 59% выход) в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,64 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,31 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,94 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 488,20 ($\text{M}+1$).

Стадия 3: Получение 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (9d).

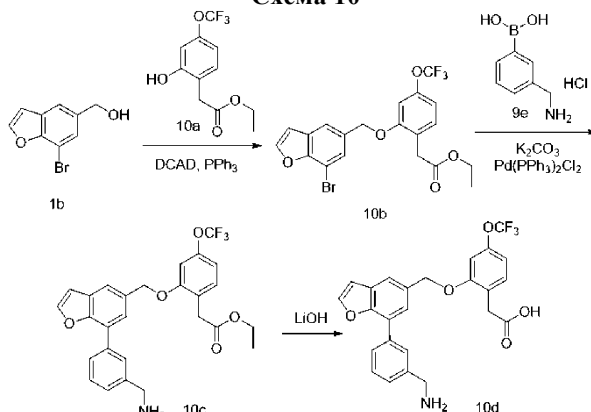
Соединение 9d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(2-этоксид-2-оксоэтил)бензоата (9с) (120 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (105 мг, 2,461 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0 до 100%] 3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (9d) (65 мг, 61%) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д.т., $J=7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64-7,49 (м, 4H), 7,36 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,68 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 432,05 ($\text{M}+1$);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 60,12 Н, 5,15; N, 2,80; Cl, 7,10; Найдено: С, 60,23; Н, 5,17; N, 2,96; Cl, 7,14.

Схема 10



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)-уксусной кислоты (10d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)-ацетата (10b).

Соединение 10b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (173 мг, 0,762 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (240 мг, 0,914 ммоль) и этил 2-(2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (10a) (161 мг, 0,609 ммоль; CAS # 1261673-71-5), раствор бис-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD) (336 мг, 0,914 ммоль) в ДХМ (10 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, элюируя смесью изомеров гексана/этилацетата (от 1:0 до 4:1)] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (10b) (180 мг, 62%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,01 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -56,67;

МС (ЭС⁺): 494,90 и 496,90 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (10c).

Соединение 10c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (10b) (170 мг, 0,359 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилгидрохлорид бороновой кислоты (9e) (101 мг, 0,539 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (50,4 мг, 0,072 ммоль), раствор K₂CO₃ (149 мг, 1,078 ммоль) в воде (1,5 мл) и нагревая при 100°C в течение 11 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель с дихлорметаном/метанол (от 1:0 до 9:1)] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (10c) (115 мг, 64% выход) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,91 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -56,64;

МС (ЭС⁺): 500,00 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (10d).

Соединение 10d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (10c) (110 мг, 0,220 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (56,6 мг, 1,321 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колоночка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (10d) (68 мг, 66%) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,92 (д.т., J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H);

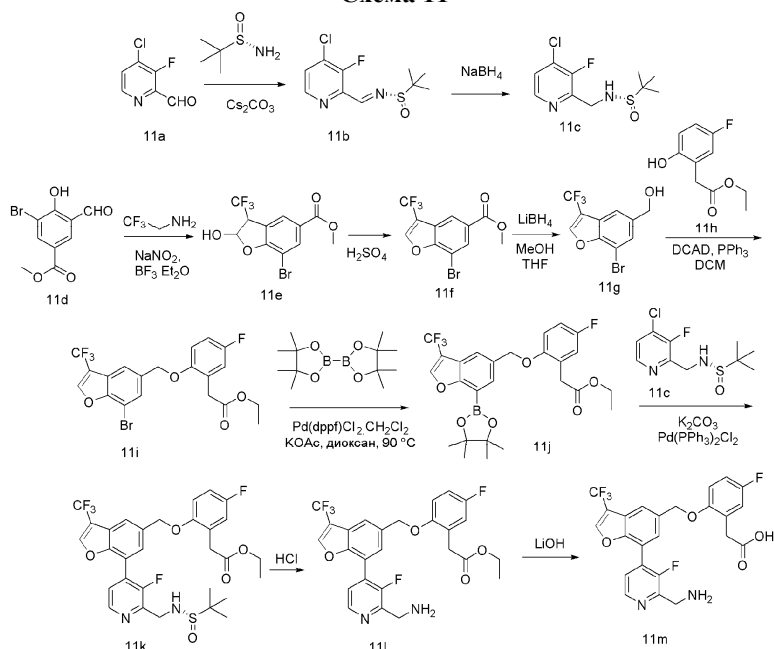
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -56,65;

МС (ЭС⁺): 472,00 (M+1);

МС (ЭС⁻): 470,00 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₀F₃NO₅·HCl·0,75H₂O: C, 57,59; H, 4,35; Cl, 6,80; N, 2,69; Найдено: C, 57,69; H, 4,25; Cl, 6,68; N, 2,70.

Схема 11



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (11m).

Стадия 1: Получение (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11b).

К раствору 4-хлор-3-фторпиридинальдегида (11a) (6,73 г, 42,2 ммоль; CAS # 1260878-78-1) и Cs₂CO₃ (27,5 г, 84 ммоль) в ДХМ (350 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,88 г, 48,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (3×200 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11b) (11,08 г, 100% выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11c).

К раствору (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11b) (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. Реакцию гасили ацетоном (20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и насыщенном водном растворе NH₄Cl. Органический слой разделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя смесью 9:1 этилацетата и метанола в смеси изомеров гексана] с получением (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (11c) (9,34 г, 84% выход) в виде густого прозрачного сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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);

Угол оптического вращения [α]_D²⁰=+53,88 (с=0,49, MeOH).

Стадия 3: Получение метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (11e).

К раствору 2,2,2-трифторэтанамина HCl (1,71 г, 17,26 ммоль; CAS # 373-88-6) в ДХМ (15 мл) при 0°C, добавляли раствор нитрата натрия (1,27 г, 18,41 ммоль) в воде (1,5 мл). Смесь выдерживали на бане со льдом в течение 1 ч, охлаждали до -78°C, добавляли метил 3-бром-5-формил-4-гидроксибензоат (11d) (0,522 г, 2,015 ммоль; CAS # 706820-79-3) и добавляли эфират трифторида бора (1,2 мл, 9,47 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 12 ч, нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. Реакцию гасили метанолом (8 мл), разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя смесью этилацетат/смесь изомеров гексана, 0-30%] с получением метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (11e)

(503 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=1,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,91 (д.т., $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 6,28 (дд, $J=5,9, 2,4$ Гц, 1H), 4,67-4,46 (м, 1H), 3,85 (с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -69,45.

Стадия 4: Получение метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (11f).

Раствор метил 7-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата (11e) (495 мг, 1,451 ммоль) в серной кислоте (5 мл, 94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в воду со льдом и полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием, сушили в вакууме, получая метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилат (11f) (462 мг, 99% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,11 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,20 (д.т., $J=1,5, 0,9$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия 5: Получение (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (11g).

К раствору метил 7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-карбоксилата (11f) (927 мг, 2,87 ммоль) в ТГФ (12 мл) при -78°C добавляли LiBH_4 (2,20 мл, 8,80 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) и MeOH (385 мкл, 9,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (11g) (836 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,61 (кв., $J=1,6$ Гц, 2H), 4,69 (с, 2H).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11i).

Соединение 11i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (11g) (1 г, 3,39 ммоль) в ДХМ (35 мл), используя трифенилфосфин (0,978 г, 3,73 ммоль), этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (11h) (0,806 г, 4,07 ммоль) и раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,369 г, 3,73 ммоль) в ДХМ (35 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя смесью 0-20% этилацетата в смеси изомеров гексана) этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (11i) (1,16 г, 72,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (кв., $J=1,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,23-6,98 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 4,02 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -58,23, -123,71.

Стадия 7: Получение этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (11j).

Соединение 11j 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 (11i) (1,8 г, 3,79 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя бис-(пинаколато)дибор (1,443 г, 5,68 ммоль), ацетат калия (1,115 г, 11,36 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,309 г, 0,379 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель(80g), элюируя EtOAc в гексане от 0-15%] этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (11j) (1,87 г, 95% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87-8,82 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,18-7,04 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 1,06-1,00 (м, 3H).

Стадия 8: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11k).

Соединение 11k получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(5-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (11j) (1,00 г, 1,915 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11c) (0,507 г, 1,915 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,269 г, 0,383 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,794 г, 5,74 ммоль) в воде (3,6 мл) и нагревая при 100°C в течение 14 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя 0-50% MeOH в этилацетате (10%) в смеси изомеров гексана] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (11k) (245 мг, 21% выход) в виде бесцветного масла.

МС (ЭС^+): 625,20 (M+1).

Стадия 9: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11l).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11k) (220 мг, 0,352 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (0,352 мл, 1,057 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11l), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 10: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (11m).

Соединение 11m получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (11l) (183 мг, 0,352 ммоль) в ТГФ (7 мл), метанола (7 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (121 мг, 2,82 ммоль) в воде (7 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусную кислоту (11m) (97 мг, 56,0% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

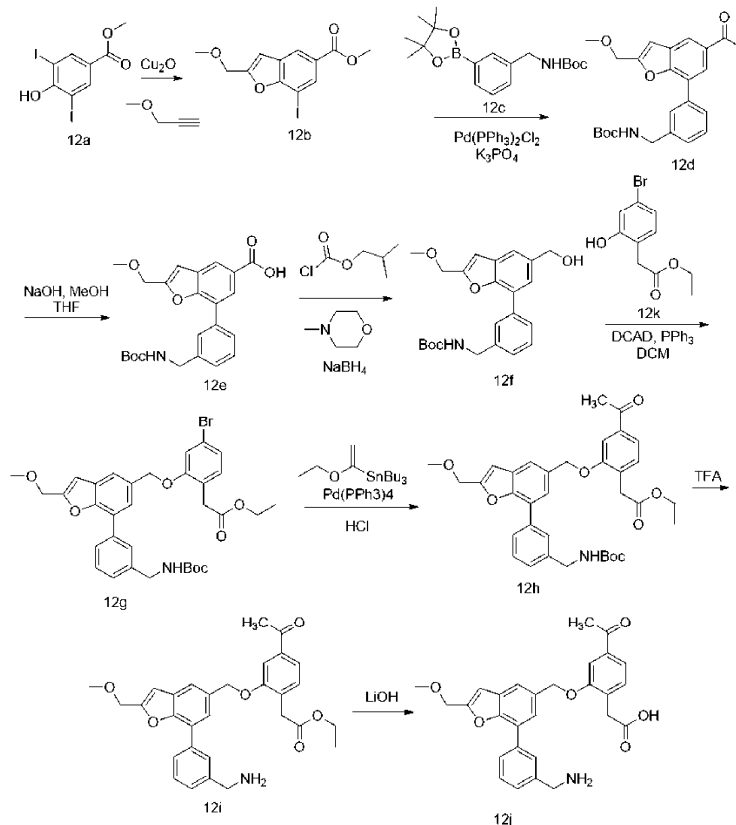
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (с, 1H, способные к обмену D_2O), 8,96-8,92 (м, 1H), 8,66 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,51 (с, 3H, способные к обмену D_2O), 7,99 (с, 1H), 7,82 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,17-7,04 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,60 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -58,01, -123,77, -128,49;

МС (ЭС^+): 493,1 (M+1); (ЭС^-): 491,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 54,05; H, 3,50; Cl, 6,65; N, 5,25; Найдено: C, 54,08; H, 3,50; Cl, 6,61; N, 5,22.

Схема 12



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (12j).

Стадия 1: Получение метил 7-йод-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (12b).

К раствору метил 4-гидрокси-3,5-дйодбензоата (12a) (7 г, 17,33 ммоль, CAS # 3337-66-4) в пиридине (15 мл) добавляли метилпропаргильовый эфир (1,22 г, 17,33 ммоль) и оксид меди(I) (1,24 г, 8,66 ммоль). Смесь дегазировали, заполняли Ag, 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 1н. водным раствором HCl (4×100 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24g), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] с получением метил 7-йод-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (12b) (3,45 г, 58% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)-бензофуран-5-карбоксилата (12d).

Соединение 12d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из метил 7-йод-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (12b) (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 (12c) (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 колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя 0-30% EtOAc в н-гептане) метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (12d) (200 мг, 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 3: Получение 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (12e).

Соединение 12e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из метил 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоксилата (12d) (1,3 г, 3,05 ммоль) в ТГФ (13 мл) MeOH (39 мл) с использованием водного раствора гидроксида натрия (13,0 мл, 0,36 г, 9,16 ммоль). После обработки это приводило к получению 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (12e) (1,2 г, 95,45%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 4: Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (12f).

Соединение 12f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 1, из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (12e) (1,2 г, 2,91 ммоль), используя N-метилморфолин (0,35 г, 3,49 ммоль) в ТГФ (24 мл), изобутилхлорформиат (0,47 г, 3,49 ммоль) и NaBH₄ (0,33 г, 8,74 ммоль) в воде (10 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя 0-30% EtOAc в н-гептане) трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (12f) (1,0 г, 86%) в виде масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 5: Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12g).

Соединение 12g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (12f) (1,2 г, 3,02 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (1,029 г, 3,92 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидрокси)фенил)ацетат (12k) (0,782 г, 3,02 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,441 г, 3,92 ммоль) в ДХМ (30 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (80 г), элюируя смесью от 0 до 30% этилацетата в смеси изомеров гексана), этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (12g) (890 мг, 46% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76-7,68 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,55-7,28 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 6: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12h).

К раствору этил 2-(4-бром-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12g) (800 мг, 1,253 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли трибу-

тил(1-этоксивинил)станнан (0,558 мл, 1,566 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (145 мг, 0,125 ммоль), полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (100 мл), гасили 3н. водным раствором HCl (1,253 мл, 3,76 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин, фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли и водн. слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 35%] с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12h) (285 мг, 38% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,67 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,50 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,22 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,92 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 7: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12i).

К раствору этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12h) (250 мг, 0,415 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (0,617 мл, 8,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12i), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки

МС (ЭС^+): 502,20 ($\text{M}+1$).

Стадия 8: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (12j).

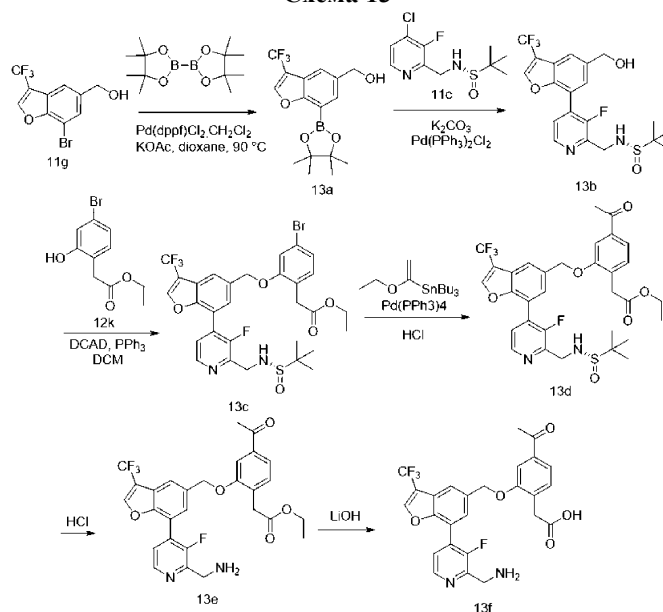
Соединение 12j получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (12j) (208 мг, 415 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл) с использованием раствора моногидрата гидроксида лития (142 мг, 3,32 ммоль) в воде (5 мл) и при перемешивании в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C_{18} , элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0 до 100%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (12j) (11 мг, 51% выход) соль HCl в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,35 (с, 1H, способные к обмену D_2O), 8,42 (с, 3H, способные к обмену D_2O), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,92 (д.т., $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 4H), 7,40 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,19-4,09 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,57 (с, 3H);

МС (ЭС^+): 474,1 ($\text{M}+1$);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_6\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 63,69; Н, 5,73; Cl, 6,71; N, 2,65; Найдено: С, 63,79; Н, 5,60; Cl, 6,42; N, 2,79.

Схема 13



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (13f).

Стадия 1: Получение (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (13a).

Соединение 13a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (11g) (3 г, 10,17 ммоль) в безводном диоксане (60 мл), используя бис-(пинаколато)дибор (3,87 г, 15,25 ммоль), ацетат калия (2,99 г, 30,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,830 г, 1,017 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане 0-40%] (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанол (13a) (2,4 г, 69% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81-8,76 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 4,63 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -58,01.

Стадия 2: Получение N-((3-фтор-4-(5-(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13b).

Соединение 13b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (13a) (1,8 г, 5,26 ммоль) в диоксане (75 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11c) (1,393 г, 5,26 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,739 г, 1,052 ммоль), раствор K₂CO₃ (2,181 г, 15,78 ммоль) в воде (9 мл) и нагревая при 100°C в течение 14 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя 0-75% 9:1 этилацетат/метанол в смеси изомеров гексана] N-((3-фтор-4-(5-(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (13b) (1,45 г, 62% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88-8,83 (м, 1H), 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,85 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,47 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,70 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,44-4,39 (м, 2H), 1,11 (с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -58,11, -128,31;

МС (ЭС⁺): 445,10 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13c).

Соединение 13c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-((3-фтор-4-(5-(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13b) (1,4 г, 3,15 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя трифенилфосфин (1,074 г, 4,10 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидрокси)фенил)ацетат (12k) (0,816 г, 3,15 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,504 г, 4,10 ммоль) в ДХМ (40 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (120 г), элюируя от 0 до 50% 9:1 этилацетат/метанол в смеси изомеров гексана) 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (13c) (1,91 г, 88% выход) в виде белого полутвердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74-7,52 (м, 2H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,24-7,09 (м, 2H), 5,86 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,46-4,38 (м, 2H), 3,89 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,11 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -58,08, -128,19.

Стадия 4: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13d).

Соединение 13d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 12, из 2-(4-бром-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13c) (1,2 г, 1,750 ммоль) в толуоле (40 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,780 г, 2,188 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,202 г, 0,175 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-35% этилацетата в смеси изомеров гексана) этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (13d) (154 мг, 14% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94-8,88 (м, 1H), 8,56 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,59 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,45-4,40 (м, 2H), 3,91 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -58,09, -128,13;

МС (ЭС⁺): 649,20 (M+1).

Стадия 5: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13е).

К раствору этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13d) (140 мг, 0,216 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли водный 2н. раствор HCl (0,216 мл, 0,647 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13е), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 545,20 (M+1).

Стадия 6: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (13f).

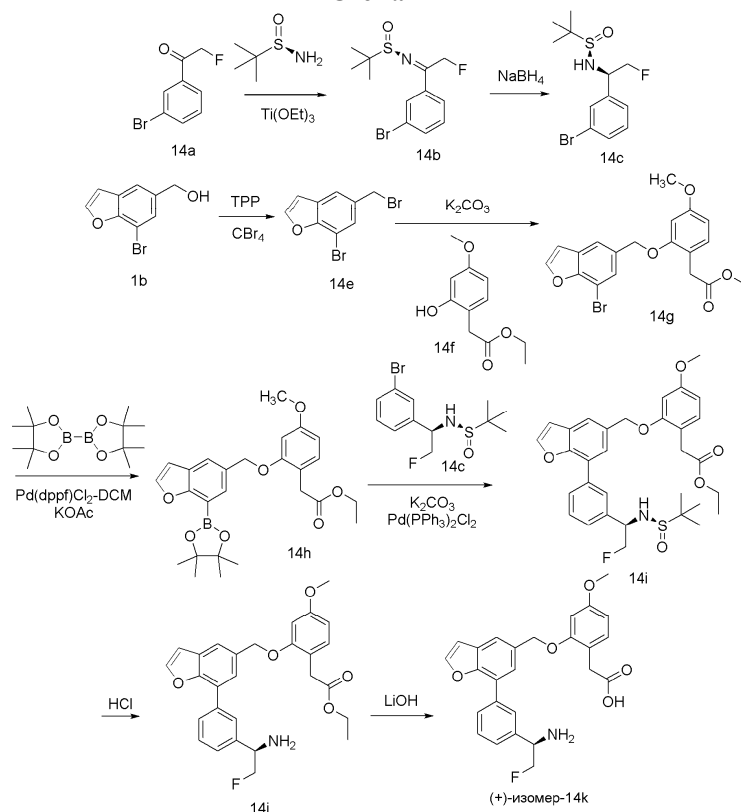
Соединение 13f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (13е) (118 мг, 0,216 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (74,0 мг, 1,728 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок С18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле от 0 до 100%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (13f) (5,5 мг, 5% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (с, 1H, способные к обмену D₂O), 8,96-8,93 (м, 1H), 8,67 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 3H, способные к обмену D₂O), 8,05 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,45-4,36 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,58 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -58,04, -128,43;

МС (ЭС⁺): 517,1 (M+1).

Схема 14



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (14k).

Стадия 1: Получение (+)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (14b).

Соединение 14b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из 1-(3-бромфенил)-2-фторэтанона (14а) (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 дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-20%)] (+)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14b) (2,08 г, 47% выход) в виде коричневого сиропа.

МС (ЭС⁺): 320,0, 322,0 (M+1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = +2,76$ (с=1,02, MeOH).

Стадия 2: Получение (-)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (14с).

Соединение 14с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из (+)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (14b) (2,0 г, 6,25 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (1 мл), используя боргидрид натрия (0,709 г, 18,74 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель 80 г, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-100%)] (-)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14с) (1,5 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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, ДМСО-d₆) δ -217,83;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = -7,16$ (с=1,01, MeOH).

Стадия 3: Получение 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14е).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (3,00 г, 13,21 ммоль), СВг₄ (8,76 г, 26,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляли раствор трифенилфосфина (6,93 г, 26,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) в течение 15 мин и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и упаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 100%] с получением 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14е) (2,38 г, 62% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 4: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14g).

К перемешиваемому раствору 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14е) (1,379 г, 4,76 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,972 г, 14,27 ммоль), затем добавляли этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (14f) (1 г, 4,76 ммоль; CAS # 76322-29-7), K₂CO₃ (1,972 г, 14,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли EtOAc (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой сушили, фильтровали, выпаривали досуха с получением этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14g) (1,95 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., 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-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (14h).

Соединение 14h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14g) (4,00 г, 9,54 ммоль) в безводном диоксане (100 мл), используя бис-(пинаколато)дибор (3,63 г, 14,31 ммоль), ацетат калия (2,81 г, 28,6 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,779 г, 0,954 ммоль) и нагреванием при 90°C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 15%] этил 2-(4-метокси-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (14h) (3,61 г, 81% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,10-1,00 (м, 3H);

МС (ЭС⁺): 489,20 (M+Na).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(3-((-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)-фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14i).

Соединение 14i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 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 (14h) (1,20 г, 2,57 ммоль) в диоксане (25 мл), используя (-)-N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14с) (0,995 г, 3,09 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,271 г, 0,386 ммоль), раствор K₂CO₃ (1,067 г, 7,72 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана] этил 2-(2-((7-(3-((-1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (14i) (1,06 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H),

6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 6,03 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,73-4,62 (м, 2H), 4,52 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,91 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,14 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -217,05;

МС (ЭС $^+$): 582,20 (M+1).

Стадия 7: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14j).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14i) (1,00 г, 1,719 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли водный 3н. раствор HCl (1,719 мл, 5,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (14j), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС $^+$): 478,20 (M+1).

Стадия 8: Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (14k).

Соединение 14k получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (14j) (821 мг, 1,719 ммоль) в ТГФ (10 мл), метанол (10 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (589 мг, 13,75 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (14k) (450 мг, 58% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 7,98 (д.т., J=7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,01-4,73 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,52 (с, 2H);

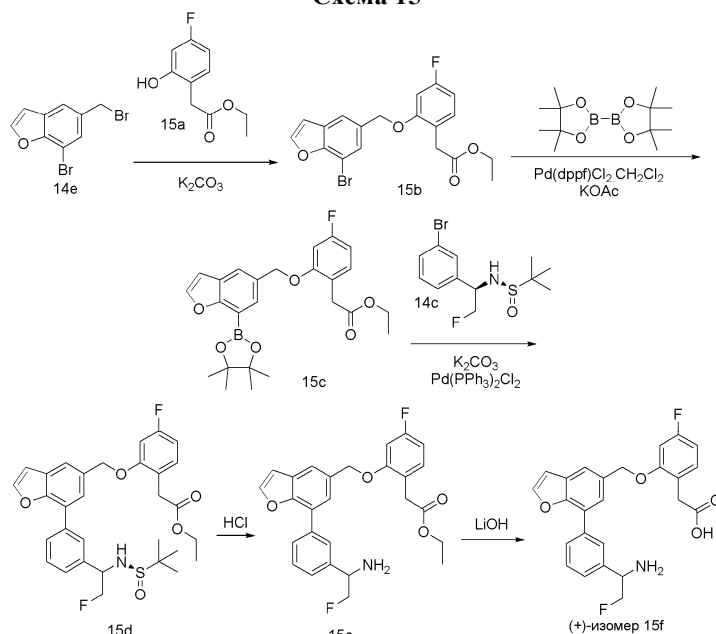
^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -222,90;

МС (ЭС $^+$): 450,1 (M+1); (ЭС $^-$): 448,15 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61,97; H, 5,40; Cl, 7,04; N, 2,78; Найдено: C, 62,08; H, 5,50; Cl, 6,85; N, 2,81;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = +17,692$ (с=0,26, MeOH).

Схема 15



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (15f).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15b).

Соединение 15b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14e) (2,63 г, 9,08 ммоль), используя этил 2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (15a) (1,8 г, 9,08 ммоль; CAS # 1261751-44-3), K_2CO_3 (3,77 г, 27,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 (40 г), элюируя смесью 0-50% EtOAc в гексане)

этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (15b) (3,224 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 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 (т.д., J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,01 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,61.

Стадия 2: Получение этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (15с).

Соединение 15с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15b) (1,5 г, 3,68 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (1,403 г, 5,53 ммоль), ацетат калия (1,084 г, 11,05 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,301 г, 0,368 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) в атмосфере аргона и нагревая при 90°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-40%] этил 2-(4-фтор-2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (15с) (1,44 г, 86% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 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 (т.д., J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,98 (кв., 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);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,67.

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15d).

Соединение 15d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 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 (15с) (680 мг, 1,497 ммоль) в диоксане (25 мл), используя (-)- N-(1-(3-бромфенил)-2-фторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14с) (579 мг, 1,796 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (158 мг, 0,225 ммоль), раствор K_2CO_3 (621 мг, 4,49 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г)] этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (15d) (553 мг, 65% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,79-6,70 (м, 1H), 6,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,77-4,48 (м, 3H), 3,90 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,13 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 570,20 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15е).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15d) (520 мг, 0,913 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли водный 3н. раствор HCl (0,913 мл, 2,74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15е), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС^+): 466,15 (M+1).

Стадия 5: Получение (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (15f).

Соединение 15f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (15е) (425 мг, 913 ммоль) в ТГФ (8 мл), метанола (8 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (313 мг, 7,30 ммоль) в воде (8 мл) и перемешивании в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (+)-2-(2-((7-(3-(1-амино-2-фторэтил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (15f) (216 мг, 54% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 7,97 (д.т., J=6,8, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,58 (м, 3H), 7,25 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (т.д., J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,00-4,71 (м, 3H), 3,57 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,95, -222,84;

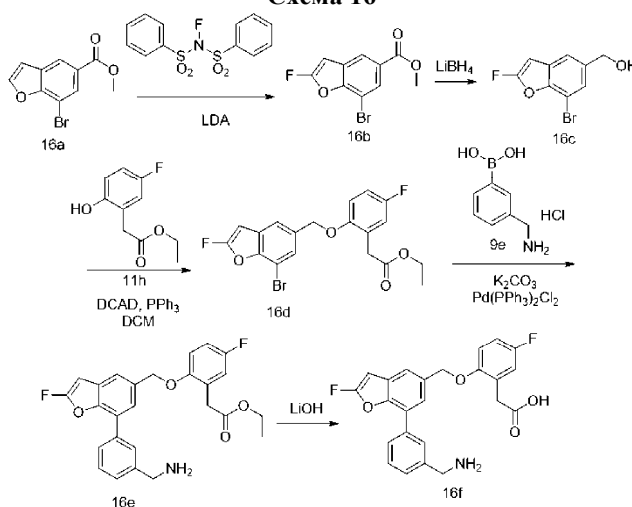
МС (ЭС^+): 438,1 (M+1); (ЭС^-): 436,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 61,04; Н, 4,92; Cl, 7,21; N, 2,85 Найдено:

C, 60,93; H, 4,77; Cl, 7,21; N, 2,94;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{20} = +13,89$ ($c=0,36$, MeOH).

Схема 16



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)-уксусной кислоты (16f).

Стадия 1: Получение метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (16b).

К перемешиваемому раствору метил 7-бромбензофуран-5-карбоксилата (16a) (5 г, 19,60 ммоль; CAS # 286836-79-1) в сухом ТГФ (90 мл) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли LDA (19,6 мл, 1,5 М, 29,4 ммоль). Смесь выдерживали при -78°C в течение 1,5 ч с последующим добавлением раствора N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (12,5 г, 39,6 ммоль) в ТГФ (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 насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя смесью этилацетат/смесь изомеров гексана, 0-40%] с получением метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (16b) (453 мг, 9% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-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, DMCO-d_6) δ -109,09.

Стадия 2: Получение (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (16c).

Соединение 16c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 11, из метил 7-бром-2-фторбензофуран-5-карбоксилата (16b) (495 мг, 1,813 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя LiBH_4 (1,45 мл, 5,80 ммоль) и MeOH (0,225 мл, 5,56 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] с последующей очисткой с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанол (16c) (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)-5-фторфенил)ацетата (16d).

Соединение 16d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (16c) (1,5 г, 6,12 ммоль) в ДХМ (60 мл), используя трифенилфосфин (1,897 г, 7,23 ммоль) и этил 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (11h) (1,103 г, 5,56 ммоль), раствор бис-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD) (2,66 г, 7,23 ммоль) в ДХМ (60 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (80 г), элюируя 0-20% смесью изомеров гексана/этилацетатом) этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (16d) (1,50 г, 63,4% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,63 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,54 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,03 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -110,41, -123,85;

МС (ЭС^+): 446,90 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (16e).

Соединение 16e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил

2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (16d) (200 мг, 0,470 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилгидрохлорид бороновой кислоты (9e) (132 мг, 0,706 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (49,5 мг, 0,071 ммоль), раствор K₂CO₃ (195 мг, 1,411 ммоль) в воде (4 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя 0-5% MeOH в ДХМ] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (16e) (158 мг, 74,4% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78-7,73 (м, 1H), 7,65 (д.т., J=1,5, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,94 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 452,10 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (16f).

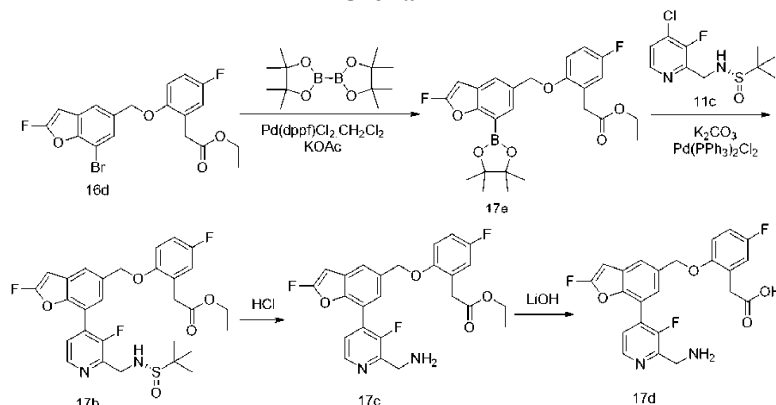
Соединение 16f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (16e) (150 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (47,7 мг, 1,994 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (16f) (104 мг, 74%) хлористоводородную соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96-7,93 (м, 1H), 7,89-7,77 (м, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,17-6,98 (м, 3H), 6,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,52, -124,07; МС (ЭС⁺): 424,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl·H₂O: С, 60,32; Н, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Найдено: С, 60,46; Н, 4,80; Cl, 7,17; N, 2,96.

Схема 17



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (17d).

Стадия 1: Получение этил 2-(5-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (17a).

Соединение 17a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (16d) (1,04 г, 2,446 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (0,932 г, 3,67 ммоль), ацетат калия (0,720 г, 7,34 ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,200 г, 0,245 ммоль) в безводном диоксане (30 мл) в атмосфере аргона и нагревая при 90°C в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана от 0 до 20%] этил 2-(5-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (17a) (954 мг, 83% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,20-7,00 (м, 3H), 6,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,10-3,96 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,33 (с, 12H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 495,15 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (17b).

Соединение 17b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(5-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (17a) (450 мг, 0,953 ммоль) в диоксане (25 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11c) (303 мг, 1,143 ммоль), бис-

(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (100 мг, 0,143 ммоль), раствор K_2CO_3 (395 мг, 2,86 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя 0-2,5% метанола в ДХМ] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (17b) (239 мг, 0,416 ммоль, 43,7% выход);

МС ($ЭС^+$): 575,1 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (17с).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (17b) (220 мг, 0,383 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли водный 3н. раствор HCl (0,383 мл, 1,149 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (17с), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС ($ЭС^+$): 471,15 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (17d).

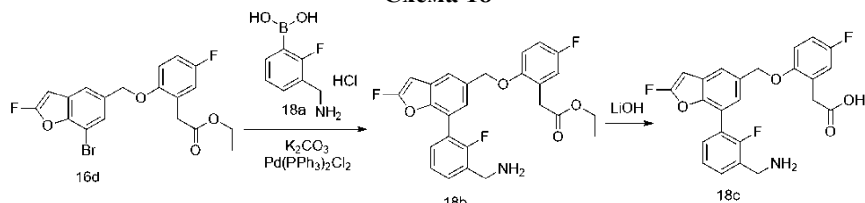
Соединение 17d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (17с) (180 мг, 0,383 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетонитриле (1 мл), используя раствор 1н. моногидрат гидроксида лития (1,149 мл, 1,149 ммоль) и перемешивании в течение 24 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусную кислоту (17d) (7 мг, 4% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,32 (с, 1H, способные к обмену D_2O), 8,64 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,48-8,38 (м, 3H, способные к обмену D_2O), 7,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,17-7,03 (м, 3H), 6,51 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,49-4,29 (м, 2H), 3,60 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -111,15, -123,93, -128,48;

МС ($ЭС^+$): 443,1 (M+1).

Схема 18



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (18с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (18b).

Соединение 18b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (16d) (200 мг, 0,470 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)-2-фторфенил)гидрохлорид бороновой кислоты (18a) (119 мг, 0,706 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (49,5 мг, 0,071 ммоль), раствор K_2CO_3 (195 мг, 1,411 ммоль) в воде (4 мл) и нагревая при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя 0-5% MeOH в ДХМ] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (18b) (152 мг, 69% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,18-7,05 (м, 3H), 6,45 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,92 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 0,99 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС ($ЭС^+$): 470,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (18с).

Соединение 18с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (18b) (140 мг, 0,298 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетонитриле (2 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (21,43 мг, 0,895 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 14 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-

фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (18с) (54 мг, 41%) хлоридоводородную соль в виде белого твердого вещества.

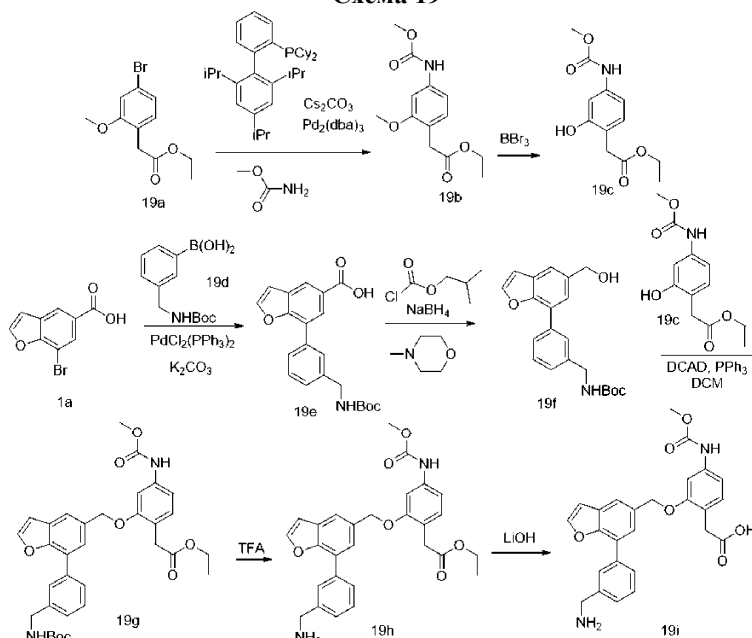
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (с, 3H), 7,75-7,62 (м, 3H), 7,50-7,38 (м, 2H), 7,16-7,02 (м, 3H), 6,45 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,59 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -111,54, -118,50, -124,00;

МС (ЭС^+): 442,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 58,13; Н, 4,27; Cl, 7,15; N, 2,82; Найдено: С, 57,76; Н, 4,22; Cl, 6,95; N, 2,99.

Схема 19



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (19i).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-метокси-4-(метоксикарбониламино)фенил)ацетата (19b).

К дегазированному раствору этил 2-(4-бром-2-метоксифенил)ацетата (19а) (750 мг, 2,75 ммоль; CAS # 1261570-38-0) в толуоле (30 мл) добавляли дициклогексил(2',4',6'-триизопрпилбифенил-2-ил)фосфин (131 мг, 0,275 ммоль), метилкарбамат (309 мг, 4,12 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (126 мг, 0,137 ммоль), карбонат цезия (895 мг, 2,75 ммоль) и нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (60 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (24 г), элюируя 0-25% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением этил 2-(2-метокси-4-(метоксикарбониламино)фенил)ацетата (19b) (452 мг, 61,6% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,62 (с, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,04 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 268,1 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-гидрокси-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19с).

К раствору этил 2-(2-метокси-4-(метоксикарбониламино)фенил)ацетата (19b) (200 мг, 0,748 ммоль) в ДХМ (15 мл), охлажденном до -78°C добавляли трибромид бора (0,283 мл, 2,99 ммоль) и давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили этанолом (10 мл) и концентрировали досуха. Смесь восстанавливали в этаноле (10 мл) и концентрировали досуха. Остаток растворяли в этилацетате и воде. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя 0-25% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением этил 2-(2-гидрокси-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19с) (47 мг, 24,80% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,51-9,47 (м, 2H), 7,07 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,04 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 254,00 (M+1).

Стадия 3: Получение 7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (19е).

Соединение 19е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (1а) (3 г, 12,45 ммоль) в диоксане (100 мл), используя

(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (19d) (4,38 г, 17,42 ммоль), раствор гидрокарбоната калия (5,16 г, 37,3 ммоль) в воде (10 мл) и бис-(трифенилфосфин)хлорид палладия(II) (1,310 г, 1,867 ммоль) и нагревая в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-50%] 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (19e) (2,7 г, 7,35 ммоль, 59,0% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (ЭС⁺) 366,3 (M-1).

Стадия 4: Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f).

Соединение 19f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 1, из 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (19e) (1,7 г, 4,63 ммоль), используя N-метилморфолин (0,610 мл, 5,55 ммоль) в ТГФ (40 мл), изобутилхлорформиат (0,729 мл, 5,55 ммоль) и NaBH₄ (0,525 г, 13,88 ммоль) в воде (5 мл). Это дало после обработки трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f) (1,1 г, 67,3% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19g).

Соединение 19g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f) (55,8 мг, 0,158 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (49,7 мг, 0,190 ммоль) и этил 2-(2-гидрокси-4-((метоксикарбонил)амино)-фенил)ацетат (19c) (40 мг, 0,158 ммоль), раствор бис-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD) (69,6 мг, 0,190 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (4 г), этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (19g) (88 мг, 95% выход);

МС (ЭС⁺): 611,10 (M+Na).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19h).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19g) (80 мг, 0,136 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (0,209 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19h), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ЭС⁺): 489,1 (M+1).

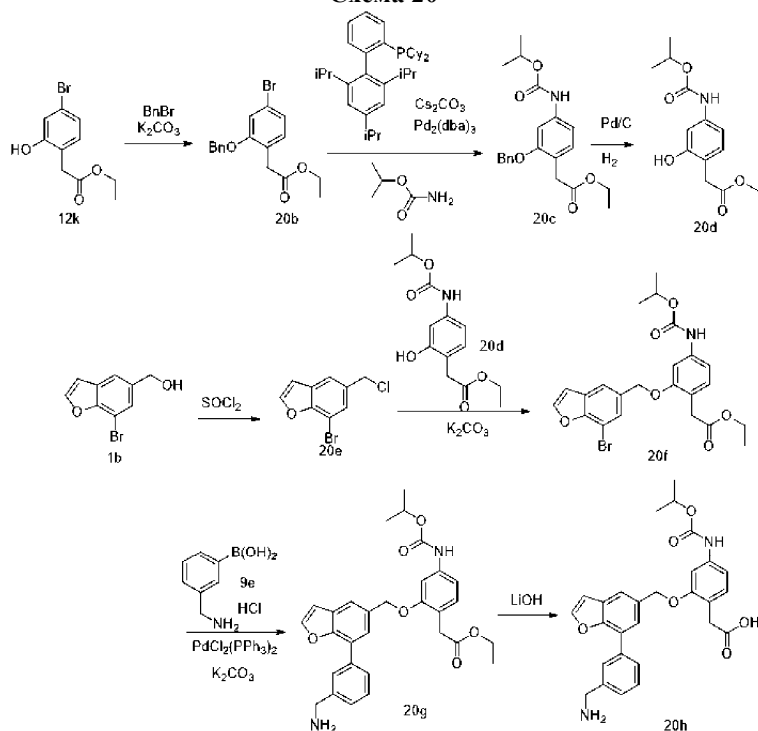
Стадия 7: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (19i).

Соединение 19i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (19h) (66,4 мг, 0,136 ммоль) в ТГФ (5 мл), метаноле (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (34,9 мг, 0,816 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивании в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [коллонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)уксусную кислоту (19i) (3 мг, 5% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,65 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,21 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,67-7,49 (м, 3H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,23-4,05 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,51 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 461,1 (M+1); (ЭС⁻): 459,05 (M-1).

Схема 20



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)-амино)фенил)уксусной кислоты (20h).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (20b).

К раствору этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетата (12k) (8,8 г, 34 ммоль; CAS # 1261585-89-0) и (бромметил)бензола (5,81 г, 34,0 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли карбоната калия (14,08 г, 102 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (220 г), элюируя 0-8% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением этил 2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (20b) (10,92 г, 92% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,43-7,29 (м, 5H), 7,27 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,00 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 348,95 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-(бензилокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20c).

Соединение 20c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 19, из этил 2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (20b) (750 мг, 2,148 ммоль) в толуоле (50 мл), используя дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (102 мг, 0,215 ммоль), изопропилкарбамат (339 мг, 3,22 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98 мг, 0,107 ммоль), карбонат цезия (700 мг, 2,148 ммоль) и нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 19 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя 0-15% этилацетатом в смеси изомеров гексана] этил 2-(2-(бензилокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (20c) (428 мг, 54% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (с, 1H), 7,46-7,25 (м, 6H), 7,08 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,1, 1,9$ Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,95-4,79 (м, 1H), 4,00 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,24 (д, $J=6,2$ Гц, 6H), 1,10 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 372,10 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-(гидрокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20d).

К раствору этил 2-(2-(бензилокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20c) (400 мг, 1,077 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли Pd/C (92 мг, 0,086 ммоль) и гидрировали с использованием баллона в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (12 г), элюируя 0-25% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением этил 2-(2-(гидрокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20d) (245 мг, 81% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,09 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=8,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,96-4,74 (м, 1H), 4,03 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,24 (д, $J=6,2$ Гц, 6H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС⁻): 280,00 (M-1).

Стадия 4: Получение 7-бром-5-(хлорметил)бензофурана (20е).

К раствору (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (5,00 г, 22,02 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли SOCl₂ (3,21 мл, 44,0 ммоль), каплю ДМФА (0,3 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 7-бром-5-(хлорметил)бензофурана (20е) (4,88 г, 90% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 5: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20f).

Соединение 20f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(хлорметил)бензофурана (20е) (201 мг, 0,818 ммоль), используя этил 2-(2-гидрокси-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (20d) (230 мг, 0,818 ммоль), K₂CO₃ (339 мг, 2,453 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂ (24 г), элюируя 0-20% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (20f) (311 мг, 78%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,55 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,99-6,94 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,96-4,77 (м, 1H), 4,00 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 489,90 (M+1).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20g).

Соединение 20g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20f) (300 мг, 0,612 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилгидрохлорид бороновой кислоты (9е) (139 мг, 0,918 ммоль), раствор гидрокарбоната калия (254 мг, 1,835 ммоль) в воде (1 мл) и бис-(трифенилфосфина)хлорид палладия(II) (64,4 мг, 0,092 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20g) (181 мг, 57%);

МС (ЭС⁺): 517,10 (M+1).

Стадия 7: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (20h).

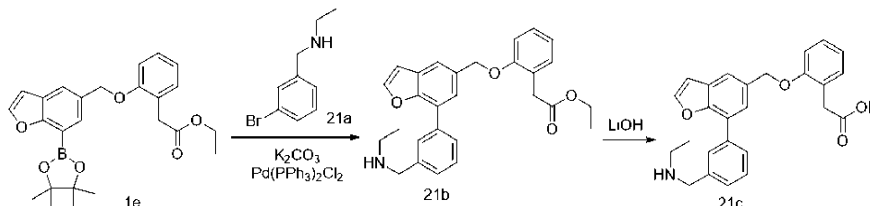
Соединение 20h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (20g) (160 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ (5 мл), метаноле (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (80 мг, 1,858 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивании в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил)амино)фенил)уксусную кислоту (20h) (84 мг, 55,5% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, способные к обмену 1H, D₂O), 9,55 (с, 1H), 8,36 (с, 3H, способные к обмену D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,95 (д.т., J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,94 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,96-4,79 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 489,2 (M+1); (ЭС⁻): 487,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₈H₂₈N₂O₆·HCl·1,5H₂O: C, 60,92; H, 5,84; Cl, 6,42; N, 5,07; Найдено: C, 61,09; H, 5,69; Cl, 6,55; N, 5,16.

Схема 21



Получение 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (21с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (21b).

Соединение 21b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (300 мг, 0,688 ммоль) в диоксане (5 мл), используя N-(3-бромбензил)этанамин (21a) (221 мг, 1,031 ммоль; CAS # 90389-91-6), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (72,4 мг, 0,103 ммоль), раствор K₂CO₃ (285 мг, 2,063 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (21b) (122 мг, 40% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС⁺): 444,2 (M+1).

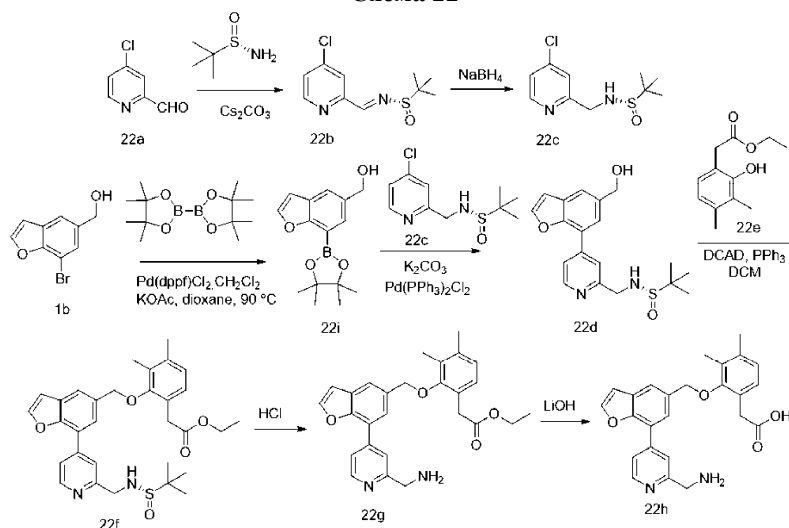
Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (21c).

Соединение 21c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (21b) (122 мг, 0,275 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрат гидроксида лития (87 мг, 2,063 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (40 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-((этиламино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (21c) (22 мг, 6,81% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,18 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 9,12 (с, 2H, обмениваются с D₂O), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93-7,83 (м, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,06-6,97 (м, 2H), 6,84 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,93 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 416,1 (M+1).

Схема 22



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)-уксусной кислоты (22h).

Стадия 1: Получение N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (22b).

Соединение 22b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 11, из 4-хлорпиколинальдегида (22a) (15 г, 106 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя Cs₂CO₃ (51,8 г, 159 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14,77 г, 122 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель (120 г), элюируя смесь 9:1 этилацетата и метанола в смеси изомеров гексана] N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22b) (25,9 г, 106 ммоль, 100% выход), который использовали как таковой на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (22c).

Соединение 22c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 11, из N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (22b) (18,5 г, 76 ммоль) в метаноле (300 мл), используя NaBH₄ (2,86 г, 76 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя смесь 9:1 этилацетата и метанола в смеси изомеров гексана] (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22c) (15,7 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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);

Угол оптического вращения [α]_D²⁰ = +45,4 (0,81, MeOH).

Стадия 3: Получение (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (22i).

Соединение 22i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из (7-бромбензофуран-5-ил)метанола (1b) (6,5 г, 28,6 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (10,9 г, 42,9 ммоль), ацетат калия (8,43 г, 86 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (2,34 г, 2,86 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) в атмосфере аргона и нагревая при 90°C в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанол (22i) (6,81 г, 87% выход) в виде не совсем 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 (д.т., J=5,8, 0,7 Гц, 2H), 1,34 (с, 12H).

Стадия 4: Получение (+)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (22d).

Соединение 22d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (22i) (1,5 г, 5,47 ммоль) в диоксане (60 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22c) (1,620 г, 6,57 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,576 г, 0,821 ммоль) и раствор карбоната калия (2,269 г, 16,42 ммоль) в воде (7 мл) в атмосфере азота нагревая при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя метанол в ДХМ 0-7%] (+)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22d) (875 мг, 45% выход) в виде не совсем белого вязкого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 (д.т., J=5,7, 0,7 Гц, 2H), 4,45-4,28 (м, 2H), 1,19 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 359,10 (M+1);

Угол оптического вращения [α]_D=+32,77 (с=0,47, MeOH).

Стадия 5: Получение (+)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (22f).

Соединение 22f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (+)-N-((4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (22d) (0,861 г, 2,401 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя трифенилфосфин (0,945 г, 3,60 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-3,4-диметилфенил)ацетат (22e) (CAS №: 1806292-81-8, 0,5 г, 2,401 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,322 г, 3,60 ммоль) в ДХМ (40 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 22 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя смесью 0-100% этилацетата в смеси изомеров гексана) (+)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетат (22f) (145 мг, 11,01% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 549,2 (M+1); Угол оптического вращения [α]_D=+15,238 (с=0,105, MeOH).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (22g).

К раствору (+)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (22f) (140 мг, 0,255 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли HCl (3н.) (0,255 мл, 0,765 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетат (22g) (140 мг, 0,315 ммоль, 123% выход) в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

МС (ЭС⁺) 445,2 (M+1).

Стадия 7: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (22h).

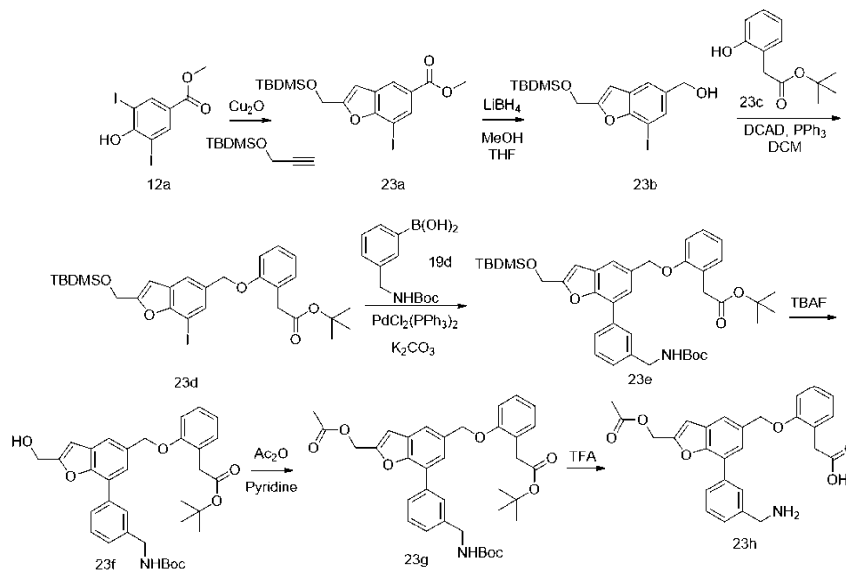
Соединение 22h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)ацетата (22g) (140 мг, 0,315 ммоль) в ТГФ (6 мл), метанола (1 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (108 мг, 2,52 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 19 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-3,4-диметилфенил)уксусной кислоты (22h) (50 мг, 38% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H);

МС (ЭС^+): 417,2 (M+1); (ЭС^-): 415,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 59,20; Н, 5,86; Cl, 10,49; N, 5,52; Найдено: С, 59,05; Н, 5,59; Cl, 10,21; N, 5,44.

Схема 23



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

Стадия 1: Получение метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-карбоксилата (23a).

Соединение 23a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 12, из метил 4-гидрокси-3,5-дйодбензоата (12a) (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 дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-карбоксилат (23a) (3,2 г, 58% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-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 (ЭС^+): 469,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метанола (23b).

Соединение 23b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 11 из метил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-карбоксилата (23a) (12 г, 26,9 ммоль) в ТГФ (150 мл), используя LiBH_4 (26,9 мл, 53,8 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) и MeOH (2,2 мл, 53,8 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане 0-60%] получение (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метанола (23b) (10,4 г, 92% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-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, обменивается с D_2O), 4,81 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H);

МС (ЭС^+): 441,2 (M+Na); (ЭС^-): 417,2 (M-1).

Стадия 3: Получение трет-бутил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23d).

Соединение 23d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метанола (23b) (5 г, 11,95 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (3,45 г, 13,15 ммоль), трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23c) (2,74 г, 13,15 ммоль), раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (4,83 г, 13,15 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя 0-50% этилацетата в смеси изомеров гексана) трет-бутил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (23d) (3,58 г, 49% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,29 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия 4: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-

бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23e).

Соединение 23e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из трет-бутил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23d) (3,25 г, 5,34 ммоль) в диоксане (35 мл), используя 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-метил)фенилбороновую кислоту (19d) (2,011 г, 8,01 ммоль), бис-(трифенилфосфина)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,562 г, 0,801 ммоль), раствор K₂CO₃ (1,476 г, 10,68 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (23e) (3,4 г, 93% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,70 (м, 2H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,23 (с, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 5: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23f).

К раствору трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23e) (3,4 г, 4,94 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли TBAF (1M в ТГФ) (4,94 мл, 4,94 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя EtOAc в гексане 0-100%) трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (23f) (2,6 г, 92% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 596,3 (M+Na).

Стадия 6: Получение трет-бутил 2-(2-((2-(ацетоксиметил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23g).

К раствору трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидрокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23f) (650 мг, 1,133 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиридин (0,137 мл, 1,700 ммоль), уксусный ангидрид (0,107 мл, 1,133 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили раствором KHSO₄ (1н.), экстрагировали EtOAc, сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-80%] с последующей колоночной хроматографией с обращенной фазой [колонка C18, элюируя ACN в воде 0-100%] с получением трет-бутил 2-(2-((2-(ацетоксиметил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23g) (352 мг, 0,572 ммоль, 50,5% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 516,1 (M+H⁺).

Стадия 7: Получение 2-(2-((2-(ацетоксиметил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (23h).

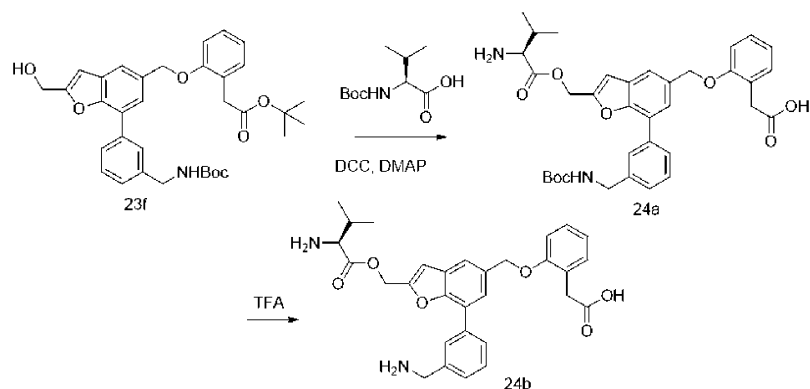
К раствору трет-бутил 2-(2-((2-(ацетоксиметил)-7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23g) (352 мг, 0,572 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (0,087 мл, 1,133 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащем 0,1% HCl) 0-100%] с получением 2-(2-((2-(ацетоксиметил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (23h) (157 мг, 30,2% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 2H, способные к обмену D₂O), 8,05-7,99 (м, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,23 (дд, J=8,1, 6,5 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,90 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (д, J=2,7 Гц, 4H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,08 (с, 3H);

МС (ЭС⁺): 460,1 (M+1); (ЭС⁻): 458,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₇H₂₅NO₆·HCl·1,25H₂O: C, 62,55; H, 5,54; Cl, 6,84; N, 2,70; Найдено: C, 62,43; H, 5,56; Cl, 7,00; N, 2,80.

Схема 24



Получение 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b).

Стадия 1: Получение 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24a).

К раствору трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-2-(гидроксиметил)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (23f) (700 мг, 1,220 ммоль) и Boc-L-Val-OH (318 мг, 1,464 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DCC (302 мг, 1,464 ммоль), DMAP (22,36 мг, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-80%] с получением 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24a) (544 мг, 0,704 ммоль, 57,7% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77-7,67 (м, 3H), 7,59 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 3H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,90 (т.д., $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 5,41-5,26 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 4,23 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,88 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,33 (с, 9H), 1,23 (с, 9H), 0,87-0,80 (м, 6H).

Стадия 2: Получение 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b).

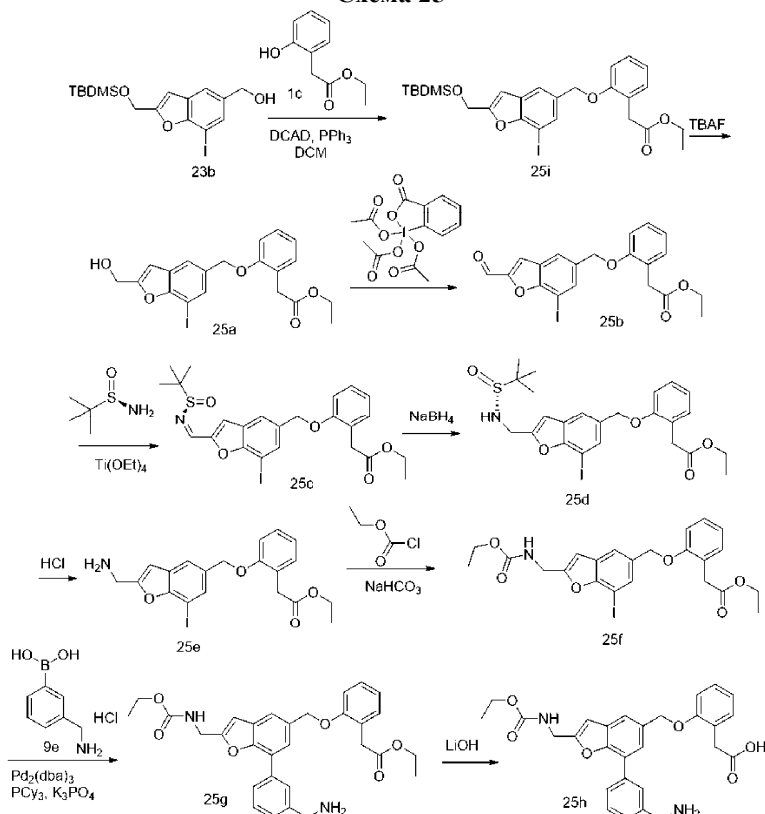
К раствору 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24a) (544 мг, 0,704 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (0,940 мл, 12,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением 2-(2-((2-((2-амино-3-метилбутаноил)окси)метил)-7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (24b) (240 мг, 38,1% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (с, 5H, обмениваются с D_2O), 8,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 3H), 7,09 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,94-6,84 (м, 1H), 5,47 (кв., $J=13,4$ Гц, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,95 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,29-2,09 (м, 1H), 0,93 (дд, $J=16,9, 6,9$ Гц, 6H);

МС (ЭС $^+$): 517,2 (M+1); (ЭС $^-$) 515,6 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,19; H, 6,16; Cl, 11,25; N, 4,45; Найдено: C, 57,48; H, 6,01; Cl, 11,08; N, 4,48.

Схема 25



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбонил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (25h).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25i).

Соединение 25i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метанола (23b) (2,6 г, 6,22 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя трифенилфосфин (1,79 г, 6,84 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (1,23 г, 6,84 ммоль) и (Е)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAE), 2,51 г, 6,84 ммоль) в ДХМ (20 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (25i) (2,86 г, 79% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., 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 2: Получение этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25a).

Соединение 25a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 23, из этил 2-(2-((2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25i) (4 г, 6,89 ммоль) в ТГФ (60 мл), используя TBAF (2,25 г, 8,61 ммоль). Это приводило к получению после обработки и очистки посредством колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 70%] этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25a) (2,5 г, 78% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 489,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((2-формил-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25b).

К раствору этил 2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25a) (500 мг, 1,07 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Периодинан Десса-Мартина (546 мг, 1,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г)] с получением этил 2-(2-((2-формил-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25b) (410 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (кв., J=7,1, 1,7 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1, 1,7 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение (+)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25с).

Соединение 25с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 25, из этил 2-(2-((2-формил-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25b) (1,2 г, 2,58 ммоль) и (+)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,394 г, 3,23 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), используя тетраэтоксититан (1,084 мл, 5,17 ммоль) и нагревая до кипения с обратным холодильником в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (от 1:0 до 2:1)] (+)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (25с) (965 мг, 66%) в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (т.д., 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);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = +61,76$ (с=0,34, MeOH).

Стадия 5: Получение (-)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25d).

Соединение 25d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из (+)-этил 2-(2-((2-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25с) (0,92 г, 1,621 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), используя боргидрид натрия (0,125 г, 3,24 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя смесь изомеров гексана/10% метанола в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] (-)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (25d) (722 мг, 78%) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,15 (с, 9H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 570,00 (M+1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = -10,34$ (с=0,29, MeOH).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25e).

К раствору (-)-этил 2-(2-((2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25d) (2,68 г, 4,71 ммоль, 95% выход) в ДХМ (30 мл) добавляли HCl (4н. в диоксане) (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%) с получением этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25e) (2,01 г, 88% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 488,0 (M+Na).

Стадия 7: Получение этил 2-(2-((2-((этоксикарбониламино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25f).

К раствору этил 2-(2-((2-(аминометил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25e) (1 г, 2,149 ммоль) в ТГФ/H₂O (1:1, 8 мл) при 0°C добавляли гидрокарбонат натрия (0,271 г, 3,22 ммоль) и этилхлорформиат (0,308 мл, 3,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана от 0 до 80%), получая этил 2-(2-((2-((этоксикарбониламино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (25f) (521 мг, 45,1% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86-7,78 (м, 1H), 7,70 (кв., J=1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,62 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J=2,7 Гц, 2H), 4,36 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,07-3,98 (м, 4H), 3,63 (д, J=7,8 Гц, 2H), 1,18 (т.д., J=7,1, 1,2 Гц, 4H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 2H).

Стадия 8: Получение этил 2-(2-((3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбониламино)метил)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25g).

К дегазированному раствору этил 2-(2-((2-((этоксикарбониламино)метил)-7-йодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25f) (500 мг, 0,93 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (262 мг, 1,40 ммоль), K₃PO₄ (2M) (0,79 мл, 1,58 ммоль), трициклогексилфосфин (78 мг, 0,28 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (128 мг, 0,14 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли аргоном, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали

под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбонил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25g) (166 мг, 35% выход), в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 517,2 (M+1).

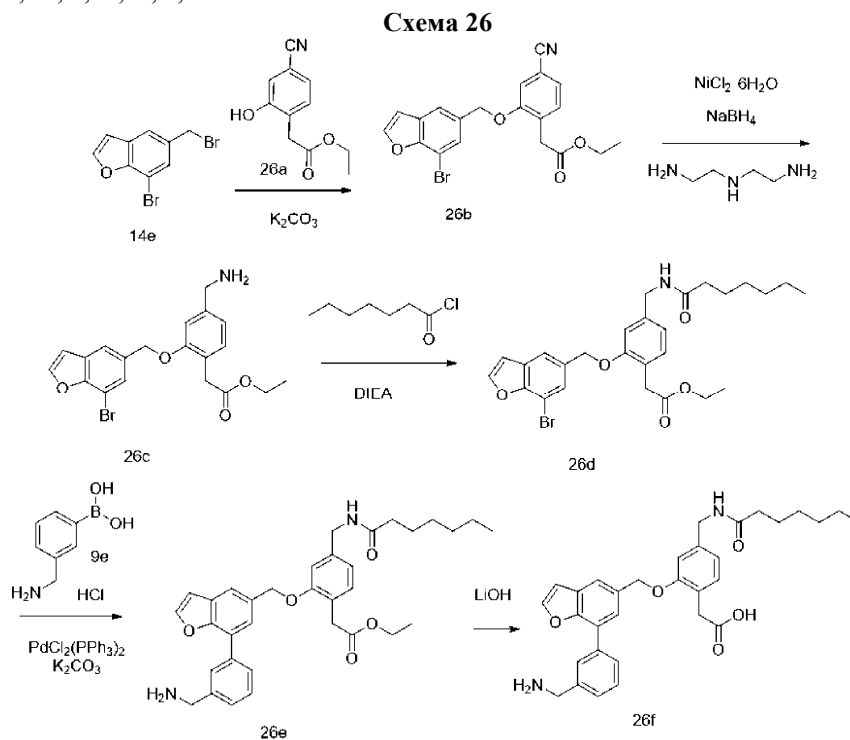
Стадия 9: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбонил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (25h).

Соединение 25h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбониламино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (25g) (166 мг, 0,321 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (78 мг, 1,86 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((этоксикарбонил)амино)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (25h) (107 мг, 24% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24 (с, 1H, способные к обмену D₂O), 8,52 (с, 2H, способные к обмену D₂O), 8,03 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,85 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,04 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺) 489,2 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₈H₂₈N₂O₆·HCl·1,25H₂O: C, 61,42; H, 5,80; Cl, 6,48; N, 5,12; Найдено: C, 61,58; H, 5,57; Cl, 6,40; N, 5,20.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)уксусной кислоты (26f).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (26b).

Соединение 26b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14e) (0,79 г, 2,73 ммоль), используя этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (26a) (0,56 г, 2,73 ммоль; CAS # 1261647-89-5), K₂CO₃ (1,13 г, 8,19 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40) г, элюируя 0-60% EtOAc в гексане) этил 2-(2-((7-(бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетат (26b) (1 г, 88% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,01 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,11-1,00 (м, 3H);

МС (ЭС⁺): 436,00 и 438,00 (M+Na); МС (ЭС⁻): 412,00 и 414,00 (M-1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26c).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (26b) (1 г, 2,41 ммоль) в безводном метаноле (15 мл), охлажденному до 0°C, небольшими порциями в течение 10 мин добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (0,14 г, 0,60 ммоль), затем боргидрид натрия (0,27 г, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,522 мл, 4,83 ммоль), перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в насыщенном растворе хлорида натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя MeOH/ДХМ от 0 до 60%)] с получением этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (0,3 г, 30% выход) в виде бледно-желтого воска.

МС (ЭС⁺): 418,00 и 420,05 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетата (26d).

К раствору этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (0,3 г, 0,72 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли гептаноилхлорид (0,13 г, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (12 г), элюируя 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана), получая этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетат (26d) (0,25 г, 66% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

МС (ЭС⁺): 530,10 и 532,20 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетата (26е).

Соединение 26е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетата (26d) (0,25 г, 0,471 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (0,088 г, 0,471 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,050 г, 0,071 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,195 г, 1,414 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетат (26е) (0,11 г, 42% выход) в виде желтого масла, которое дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением соединения (26е) (0,11 г, 42% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 3H), 8,33 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (д.т., J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,24 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (кв., J=5,8 Гц, 2H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,11 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,49 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 1,24 (кв., J=4,9, 4,0 Гц, 6H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,87-0,77 (м, 3H);

МС (ЭС⁺): 557,30 (M+1);

МС (ЭС⁻): 591,30 (M+Cl).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)уксусной кислоты (26f).

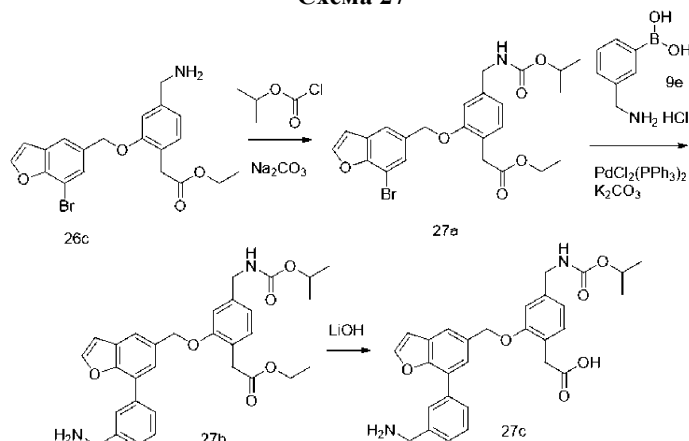
Соединение 26f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)ацетата (26е) (110 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанол (4 мл) используя раствор моногидрат гидроксида лития (66,3 мг, 1,581 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(гептанамидометил)фенил)уксусную кислоту (26f) (78 мг, 75% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (д.т., J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,23 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,10 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,24 (м, 6H), 0,88-0,76 (м, 3H);

МС (ЭС⁺): 529,30 (M+1); МС (ЭС⁻): 527,25 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₃₂H₃₆N₂O₅·HCl·H₂O: С, 65,91; Н, 6,74; Cl, 6,08; N, 4,80; Найдено: С, 66,12; Н, 6,46; Cl, 5,83; N, 4,87.

Схема 27



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил-амино)метил)фенил)уксусной кислоты (27с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)-метил)фенил)ацетата (27а).

Соединение 27а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (400 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ/ H_2O (1:1,8 мл), используя NaHCO_3 (121 мг, 1,43 ммоль), раствор изопропилкарбонхлоридата (1,43 мл, 1,43 ммоль) в толуоле и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (12 г), элюируя 0-80% EtOAc /смесь изомеров гексана] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбонил-амино)метил)фенил)ацетат (27а) (375 мг, 78% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,80 (дд, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,74 (г, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 4,00 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,16 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 526,10 и 528,10 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)фенил)ацетата (27b).

Соединение 27b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)фенил)ацетата (27а) (375 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (209 мг, 1,12 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (78 мг, 0,11 ммоль), раствор K_2CO_3 (308 мг, 2,23 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)фенил)ацетат (27b) (240 мг, 61% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (с, 3H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,73 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,58 (т.д., $J=4,6, 4,1, 2,8$ Гц, 3H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,75 (гепт. $J=6,2$ Гц, 1H), 4,22-4,05 (м, 4H), 3,92 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,16 (д, $J=6,2$ Гц, 6H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 531,30 ($\text{M}+1$).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)фенил)уксусной кислоты (27с).

Соединение 27с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)-фенил)ацетата (27b) (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (95 мг, 2,26 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 5 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((изопропоксикарбониламино)метил)фенил)уксусной кислоты (27с) (115 мг, 81% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

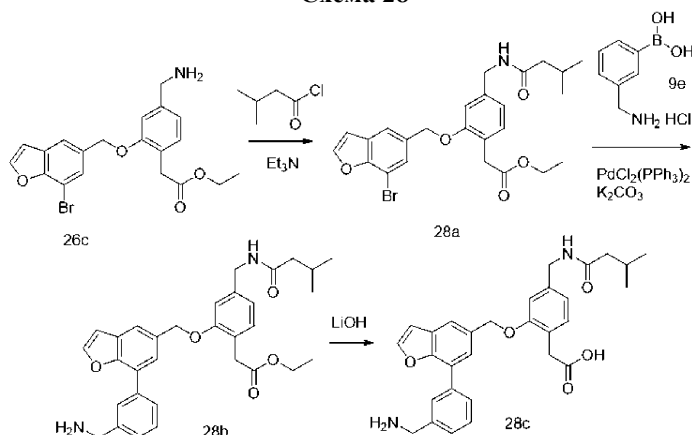
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (с, 2H), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,94 (д.т., $J=7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 3H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,74 (п, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 1,15 (д, $J=6,2$ Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 503,20 (M+1);

МС (ЭС⁻): 501,20 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₉H₃₀N₂O₆·HCl·H₂O: С, 62,53; Н, 5,97; Cl, 6,36; N, 5,03; Найдено: С, 62,77; Н, 6,18; Cl, 6,44; N, 5,16.

Схема 28



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)-метил)фенил)уксусной кислоты (28с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)-фенил)ацетата (28а).

Соединение 28а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (300 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль), 3-метилбутаноилхлорид (130 мг, 1,076 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (12 г), элюируя 0-80% EtOAc/смесь изомеров гексана] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)ацетат (28а) (300 мг, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,6, 2,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,13 (д, J=4,0 Гц, 2H), 4,24 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,00 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,04-1,96 (м, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,89-0,85 (м, 6H);

МС (ЭС⁺): 502,10 & 504,10 (M+1); 524,10 и 526,10 (M+Na);

МС (ЭС⁻): 536,10 и 538,10 (M+Cl).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)ацетата (28b).

Соединение 28b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)ацетата (28а) (270 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (151 мг, 0,81 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (56,6 мг, 0,08 ммоль), раствор K₂CO₃ (223 мг, 1,61 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)ацетат (28b) (0,2 г, 70% выход) в виде светло-желтого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (с, 2H), 8,36 (м, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (д.т., J=6,9, 2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,25 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,04-1,94 (м, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,91-0,81 (м, 6H);

МС (ЭС⁺): 529,30 (M+1); МС (ЭС⁻): 563,30 (M+Cl).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)уксусной кислоты (28с).

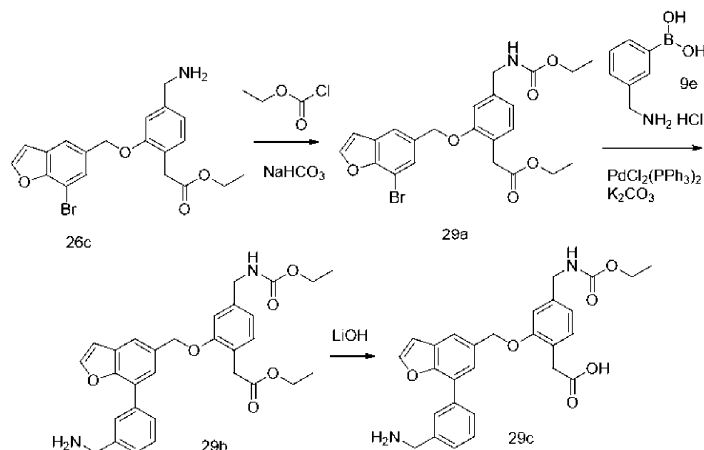
Соединение 28с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)ацетата (28b) (100 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (63,5 мг, 1,51 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 5 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((3-метилбутанамидо)метил)фенил)уксусной кислоты (28с) (75 мг, 79% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (шир. с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,94 (д.т., $J=7,5$, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (д.т., $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,24 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,05-1,91 (м, 3H), 0,90-0,82 (м, 6H);

МС (ЭС^+): 501,20 (M+1); МС (ЭС): 999,20 (2M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1,05\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$. С, 64,18; Н, 6,38; Cl, 6,63; N, 4,99; С, 64,34; Н, 6,31; Cl, 6,84; N, 5,08.

Схема 29



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)уксусной кислоты (29с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)ацетата (29а).

Соединение 29а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (400 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ/ H_2O (1:1,8 мл), используя NaHCO_3 (121 мг, 1,43 ммоль), раствор этилкарбонхлоридата (156 мг, 1,43 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (12 г), элюируя 0-80% EtOAc /смесь изомеров гексана] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)ацетат (29а) (300 мг, 64% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,15 (дд, $J=7,6$, 3,1 Гц, 1H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=7,5$, 1,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,17-4,14 (м, 2H), 4,01-3,98 (м, 2H), 3,58 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,17 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 512,05 и 514,10 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)ацетата (29б).

Соединение 29б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)ацетата (29а) (300 мг, 0,612 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (172 мг, 0,918 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (64,4 мг, 0,092 ммоль), раствор K_2CO_3 (254 мг, 1,835 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)ацетат (29б) (0,2 г, 63% выход) в виде светло-желтого масла. Представленный образец дополнительно очищали с помощью колонки с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением 55 мг желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (с, 3H), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,92 (д.т., $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,80 (дд, $J=1,6$, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,23-4,09 (м, 4H), 4,06-3,84 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 1,15 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 517,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)уксусной кислоты (29с).

Соединение 29с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил

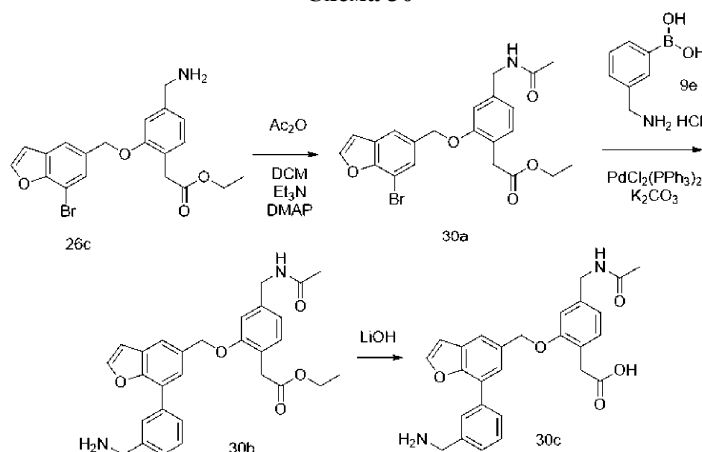
2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)-ацетата (29b) (120 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (78 мг, 1,86 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 5 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка С18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((этоксикарбониламино)метил)фенил)уксусной кислоты (29c) (95 мг, 84% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (д.т., J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05-6,98 (м, 1H), 6,79 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,20-4,08 (м, 4H), 3,98 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 489,20 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₈H₂₈N₂O₆·HCl·H₂O. С, 61,93; Н, 5,75; Cl, 6,53; N, 5,16; Найдено; С, 61,52; Н, 5,77; Cl, 6,87; N, 5,23.

Схема 30



Получение 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (30c).

Стадия 1: Получение этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)-ацетата (30a).

Соединение 30a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26c) (300 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя NEt₃ (0,20 мл, 1,43 ммоль), уксусный ангидрид (0,14 мл, 1,43 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (12 г), элюируя 0-80% EtOAc/смесь изомеров гексана] этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (30a) (280 мг, 85% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,6, 2,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98 (т, J=1,8 Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 1H), 5,14 (д, J=3,1 Гц, 2H), 4,22 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,01 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,59-3,58 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 460,05 и 462,00 (M+1); 482,05 и 484,00 (M+Na); МС (ЭС⁻): 494,00 и 496,00 (M+Cl).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (30b).

Соединение 30b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (30a) (280 мг, 0,608 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (171 мг, 0,912 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (64,0 мг, 0,091 ммоль), раствор K₂CO₃ (252 мг, 1,825 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (30b) (70 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (с, 2H), 8,40 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (д.т., J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,83-6,75 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,23 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13 (кв., J=5,8 Гц, 2H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,85 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 487,20 (M+1); МС (ЭС⁻): 521,50 (M+Cl); ЖХ, 1,99 мин, 99,80%.

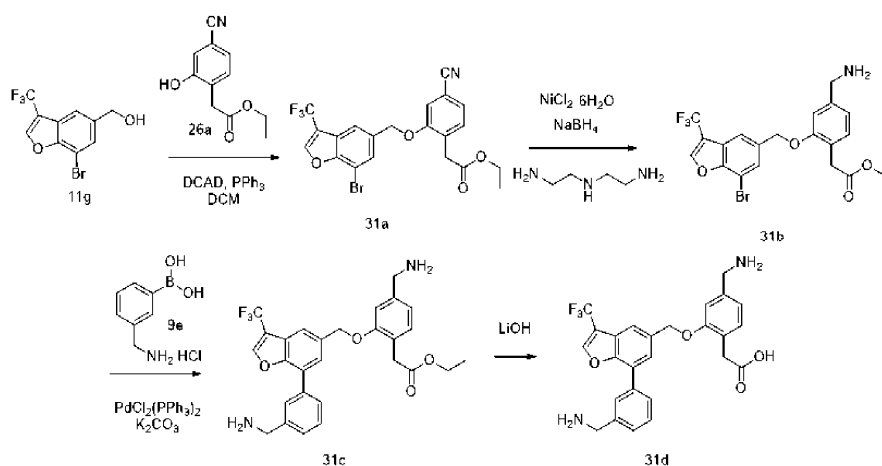
Стадия 3: Получение 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (30с).

Соединение 30с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (30b) (120 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (83 мг, 1,97 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 5 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок С18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(4-(ацетамидометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (30с) (95 мг, 84% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,45-8,23 (м, 4H, обмениваются с D_2O), 8,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,94 (д.т., $J=7,5$, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (д.т., $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,22 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,14 (кв., $J=5,8$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,84 (с, 3H);

МС (ЭС^+): 459,10 (M+1); Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$. С, 61,60; Н, 5,84; Cl, 6,73; N, 5,32; Найдено: С, 61,56; Н, 5,72; Cl, 6,95; N, 5,35.

Схема 31



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (31d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (31a).

Соединение 31a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метанола (11g) (0,8 г, 2,71 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (0,78 г, 2,98 ммоль), этил 2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (26a) (0,61 г, 2,98 ммоль), раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,10 г, 2,98 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (40 г), элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана) этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетат (31a) (0,4 г, 31% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (кв., $J=1,7$ Гц, 1H), 7,89-7,74 (м, 2H), 7,60 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,04-3,96 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 480,40 (M-1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31b).

Соединение 31b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 26, из этил 2-(2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (31a) (0,38 г, 0,79 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (0,05 г, 0,20 ммоль), боргидрид натрия (0,089 г, 2,364 ммоль) и N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,17 мл, 1,58 ммоль) для остановки реакции. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (40 г), элюируя MeOH/ДХМ от 0 до 60%)] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31b) (50 мг, 13% выход) в виде бледно-желтого воска.

МС (ЭС^+): 486,00 и 488,00 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31c).

Соединение 31с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бром-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31b) (50 мг, 0,103 ммоль) в диоксане (3 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (38,5 мг, 0,206 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10,83 мг, 0,015 ммоль), раствор K₂CO₃ (42,6 мг, 0,308 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31с) (30 мг, 57% выход) в виде светло-желтого масла.

МС (ЭС⁺): 513,20 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (31d).

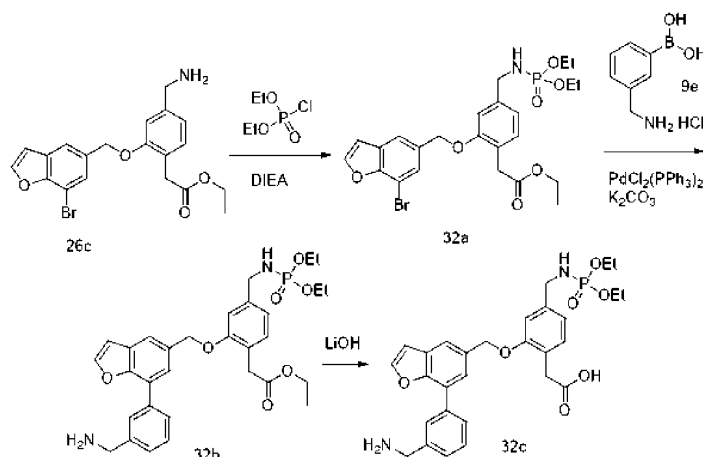
Соединение 31d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (31с) (30 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (19,65 мг, 0,468 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(4-(аминометил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-(трифторметил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (31d) (19 мг, 67% выход) HCl соль в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,25 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,93 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 6H), 8,03 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,92 (д.т., J=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,61 (с, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -57,96;

МС (ЭС⁺): 485,10 (M+1).

Схема 32



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфорил-амино)метил)фенил)уксусной кислоты (32с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфорил-амино)метил)фенил)ацетата (32a).

Соединение 32a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (300 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,43 ммоль), диэтилфосорохлоридат (0,21 мл, 1,43 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (24 г), элюируя 0-50% EtOAc/смесь изомеров гексана] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфорил-амино)метил)фенил)ацетат (32a) (35 мг, 9% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁺): 554,10 и 556,05 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфорил-амино)метил)фенил)ацетата (32b).

Соединение 32b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфорил-амино)метил)фенил)ацетата (32a) (70 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (47,3 мг, 0,25 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (13,29 мг, 0,02 ммоль), раствор K₂CO₃ (52,4 мг, 0,38 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч на масляной бане.

Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфориламино)метил)фенил)ацетат (32b) (40 мг, 55% выход) в виде светло-желтого масла.

МС (ЭС⁺): 581,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфориламино)метил)фенил)уксусной кислоты (32с).

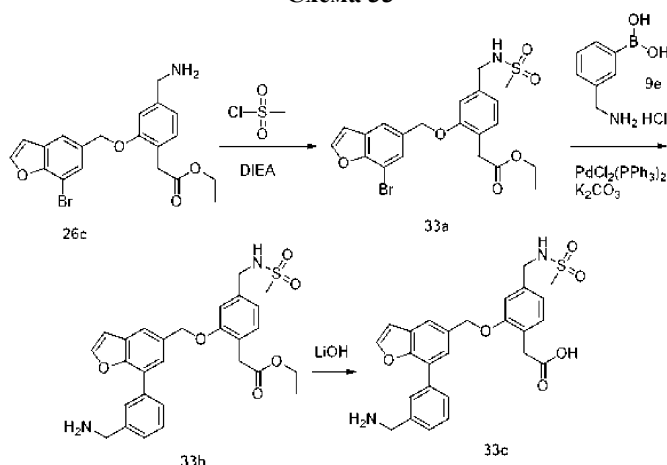
Соединение 32с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфориламино)метил)фенил)ацетата (32b) (40 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (23,13 мг, 0,55 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((диэтоксифосфориламино)метил)фенил)уксусной кислоты (32с) (22 мг, 58% выход) HCl соль в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,40 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,93 (д.т., J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,48 (д.т., J=11,9, 7,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,93 (дд, J=11,8, 7,2 Гц, 2H), 3,88-3,73 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 553,20 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₉H₃₃N₂O₇P·HCl·1,75H₂O: C, 56,13; H, 6,09; N, 4,51; Найдено: C, 56,11; H, 5,82; N, 4,62.

Схема 33



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидо-метил)фенил)уксусной кислоты (33с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидо-метил)фенил)ацетата (33а).

Соединение 33а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (300 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,43 ммоль), метансульфонилхлорид (0,11 мл, 1,43 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)ацетата (33а) (0,26 г, 73% выход) в виде прозрачного масла.

МС (ЭС⁻): 494,40 (M-1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)ацетата (33b).

Соединение 33b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)ацетата (33а) (0,26 г, 0,524 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (0,196 г, 1,048 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,055 г, 0,079 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,217 г, 1,571 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)ацетат (33b) (0,11 г, 40% выход) в виде светло-желтого масла. Представленный образец дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фа-

зой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением соединения 33b (80 мг) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 3H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (д.т., J=6,5, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 4H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,21-4,07 (м, 4H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 523,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)уксусной кислоты (33с).

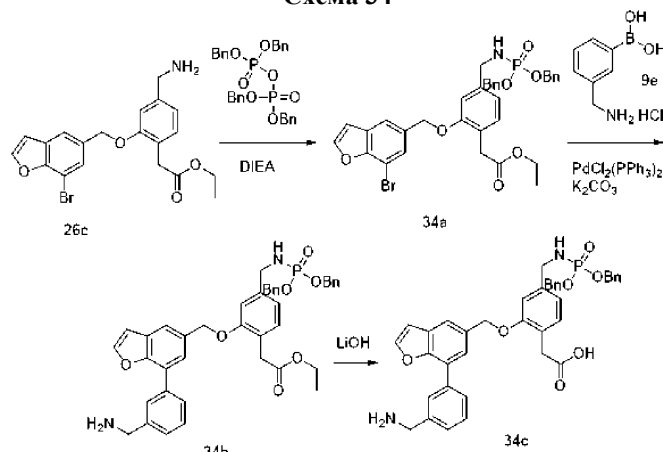
Соединение 33с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)ацетата (33b) (0,11 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,07 г, 1,68 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(метилсульфонамидометил)фенил)уксусной кислоты (33с) (0,10 г, 94% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,33 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (д.т., J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,19-4,08 (м, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,82 (с, 3H);

МС (ЭС⁺): 495,10 (M+1);

Анализ, рассчитанный для: C₂₆H₂₆N₂O₆S·HCl·1,25H₂O. С, 56,42; Н, 5,37; Cl, 6,40; N, 5,06; Найдено: С, 56,25; Н, 5,15; Cl, 6,48; N, 5,15.

Схема 34



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-(бензилокси)-фосфориламино)метил)фенил)уксусной кислоты (34с).

Стадия 1: Получение этил 2-(4-((бис-(бензилокси)фосфориламино)метил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (34а).

Соединение 34а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(аминометил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (26с) (0,4 г, 0,956 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,43 ммоль), тетрабензильдифосфат (0,618 г, 1,148 ммоль) и перемешивание в течение 1 ч при к.т. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка с силикагелем (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] этил 2-(4-((бис-(бензилокси)фосфориламино)метил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)ацетата (34а) (0,45 г, 69% выход) в виде белого масла.

МС (ЭС⁺): 678,10 (M+1); 700,10 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-(бензилокси)фосфориламино)метил)фенил)ацетата (34b).

Соединение 34b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(4-((бис-(бензилокси)фосфориламино)метил)-2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (34а) (0,45 г, 0,66 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (0,249 г, 1,33 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,07 г, 0,10 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,28 г, 1,99 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-(бензилокси)фосфориламино)метил)фенил)ацетат (34b) (0,2 г, 43% выход) в виде светло-желтого масла.

МС (ЭС⁺): 705,20 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-

(бензилокси)фосфориламинометил)фенил)уксусной кислоты (34с).

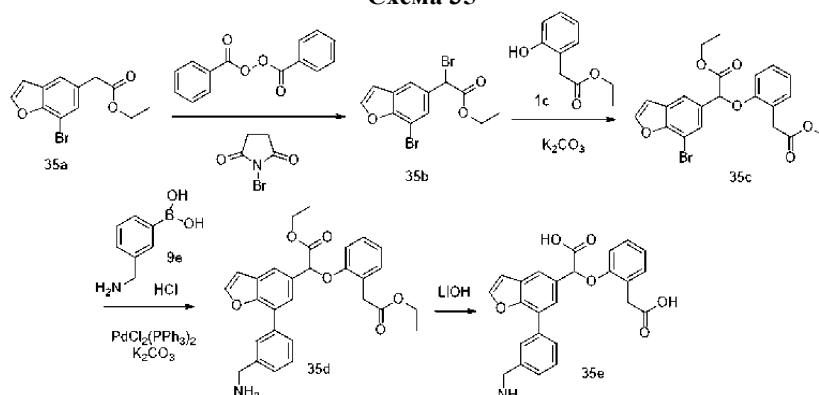
Соединение 34с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-(бензилокси)фосфориламинометил)фенил)ацетата (34b) (0,48 г, 0,68 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,11 г, 2,72 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [С18 (50 г), элюируя АСН в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-((бис-(бензилокси)фосфориламинометил)фенил)уксусной кислоты (34с) (0,26 г, 56% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (с, 1H, D₂O обмениваются с), 8,39 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (д.т., J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,38-7,24 (м, 10H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,82 (д.т., J=13,5, 7,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,98-4,81 (м, 4H), 4,14 (с, 2H), 3,99 (дд, J=12,4, 7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 677,20 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₃₉H₃₇N₂O₇·P·HCl·1,25H₂O. С, 63,67; Н, 5,55; Cl, 4,82; N, 3,81; Найдено: С, 63,99; Н, 5,48; Cl, 5,02; N, 3,83.

Схема 35



Получение 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(карбоксиметил)фенокси)уксусной кислоты (35е).

Стадия 1: Получение этил 2-бром-2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (35b).

Раствор этил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (35а) (0,5 г, 1,77 ммоль; CAS # 1260774-41-1), NBS (0,35 г, 1,94 ммоль) и бензойный пероксиангидрид (0,06 г, 0,27 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником CCl₄ (10 мл) в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил 2-бром-2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (35b) (0,2 г, 31% выход) в виде бледно-желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 360,90 и 362,90 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетата (35с).

Соединение 35с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из этил 2-бром-2-(7-бромбензофуран-5-ил)ацетата (35b) (0,2 г, 0,55 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (0,11 г, 0,61 ммоль), K₂CO₃ (0,23 г, 1,66 ммоль) и перемешивании при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 24) г, элюируя 0-60% EtOAc в гексане) этил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетат (35с) (0,14 г, 55% выход) в виде белого масла.

МС (ЭС⁺): 483,90 и 485,90 (M+Na).

Стадия 3: Получение этил 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетата (35d).

Соединение 35d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(7-бромбензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетата (35с) (0,14 г, 0,30 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (0,11 г, 0,61 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,03 г, 0,05 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,13 г, 0,91 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетат (35d) (0,06 г, 41% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС⁺): 488,10 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(карбоксиметил)-

фенокси)уксусной кислоты (35e).

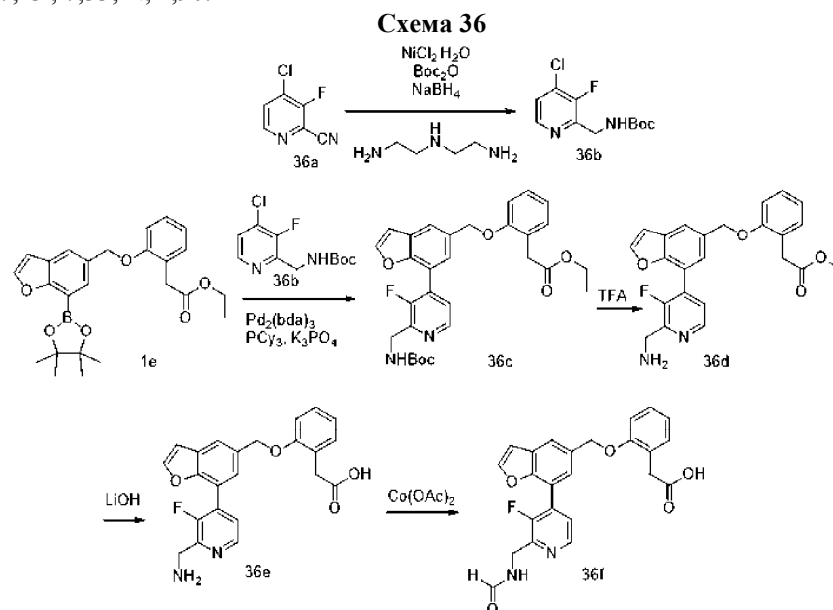
Соединение 35e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)ацетата (35d) (50 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (34,4 мг, 0,82 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 15 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-2-(2-(карбоксиметил)фенокси)уксусной кислоты (35e) (40 мг, 90% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,82 (с, 2H, обмениваются с D_2O), 8,37 (с, 2H, обмениваются с D_2O), 8,13 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,78 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,11 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,04-6,87 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,85-3,56 (м, 2H);

МС (ЭС^+): 432,05 (M+1);

МС (ЭС^-): 430,10 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. С, 59,59; Н, 5,20; Cl, 7,03; N, 2,78; Найдено: С, 59,85; Н, 5,17; Cl, 7,33; N, 2,90.



Получение 2-(2-((7-(3-фтор-2-(формамидометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (36f).

Стадия 1: Получение трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамата (36b).

Соединение 36b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 26, из 4-хлор-3-фторпиридионитрила (36a) (0,26 г, 1,661 ммоль; CAS # 1155847-43-0) в метаноле (15 мл), используя ВОС-Ангидрид (0,54 г, 2,49 ммоль), гидрат хлорида никеля(II) (0,025 г, 0,17 ммоль), боргидрид натрия (0,19 г, 4,98 ммоль) и N^1 -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,9 мл, 8,30 ммоль) для гашения реакции. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 12 г, элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-60%] с получением трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамата (36b) (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 (36c).

Соединение 36c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (243 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (6 мл), используя трет-бутил ((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)карбамат (36b) (145 мг, 0,56 ммоль), трикалийфосфат (3 М водный раствор, 0,32 мл, 0,95 ммоль), трициклогексилфосфин (47 мг, 0,17 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 мг, 0,056 ммоль) в атмосфере аргона и нагревании при 120°C в течение 90 мин в микроволновой печи. Это дало после обработки, очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (36c) (185 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 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 (т.д., $J=7,3$, 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 (ЭС^+): 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ЭС^-): 534,3 (M-1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (36d).

Соединение 36d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 23, из этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (36с) (182 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФК (0,26 мл, 3,40 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-50%] с последующей очисткой колоночной хроматографии с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (36d) (136 мг, 92% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 4H, частично обмениваются с D_2O), 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 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,94 (кв., 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, ДМСО- d_6) δ -128,52;

МС (ЭС^+): 435,3 (M+1); (ЭС^-): 469,3 (M+Cl).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36е).

Соединение 36е 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 (36d) (61 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/ТГФ (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (18 мг, 0,42 ммоль) в воде (1 мл). Это дало после обработки и очистки посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36е) (32 мг, 56% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73-8,58 (м, 4H, частично обмениваются с D_2O), 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, ДМСО- d_6) δ -128,34; МС (ЭС^+): 407,2 (M+1);

429,2 (M+Na); (ЭС^-): 405,3 (M-1); 441,3 (M+Cl).

HCl-соль соединения 36е (3,0 г) суспендировали в насыщенном растворе NaHCO_3 (60,0 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Суспензию отфильтровали, промыли водой и сушили, получая 2,2 г, содержание хлоридов не определяли на основе элементного анализа. Образец (1 г) растворяли в метаноле, добавляя небольшое количество водного раствора гидроксида аммония, и очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель 100 г, элюируя DMA-80 в ДХМ 0-100%] с получением 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36е) (0,82 г, 82%) свободного основания в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69-7,55 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,89 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,55 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 407,3 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(3-фтор-2-(формамидометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36f).

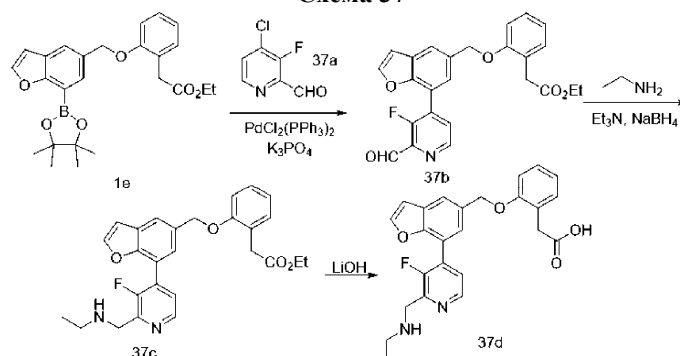
К перемешиваемому раствору 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36е) (свободное основание 0,200 г, 492 мкмоль) в запаянную пробирку добавляли ДМФА (2,5 мл), затем ацетат кобальта (24,5 мг, 98,4 мкмоль) в положительном токе азота и нагревали при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли минимальным количеством ДМСО и фильтровали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [EZ-PREP, колонка C18, 50 г, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением 2-(2-((7-(3-фтор-2-(формамидометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (36f) (0,0150 г, 7,02%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,53 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,17-8,08 (м, 2H), 7,90 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (д.т., J=40,5, 5,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=9,1, 7,5, 1,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,90 (т.д., J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,28 (д, J=2,7 Гц, 2H), 4,59 (дд, J=5,9, 2,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -128,85, -128,87; МС (ЭС^+): 435,3 (M+1), (ЭС^-) 433,3 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 65,01; Н, 4,55; N, 6,32; Найдено: С, 64,80; Н, 4,75; N, 6,27.

Схема 37



Получение 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (37d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-фтор-2-формилпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (37b).

Соединение 37b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (23,0 г, 52,71 ммоль) в DME (345 мл), используя 4-хлор-3-фторпиридинальдегид (37a) (CAS # 1260878-78-1; 10,34 г, 64,82 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (5,5 г, 7,83 ммоль), раствор K₃PO₄ (24,17 г, 113,86 ммоль) в воде (46 мл) и нагревание при 70°C в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 30% EtOAc в н-гептане] этил 2-(2-((7-(3-фтор-2-формилпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (37b) (8,5 г, 37% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (37c).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(3-фтор-2-формилпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (37b) (8,0 г, 18,45 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли этиламин (0,83 г, 18,45 ммоль), триэтиламин (0,56 г, 5,53 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. К этой реакционной смеси добавляли порциями NaBH₄ (1,04 г, 27,68 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя 50% EtOAc в н-гептане] с получением этил 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (37c) (8,0 г, 94% выход) в виде жидкости желтого цвета.

Стадия 3: 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусная кислота (37d).

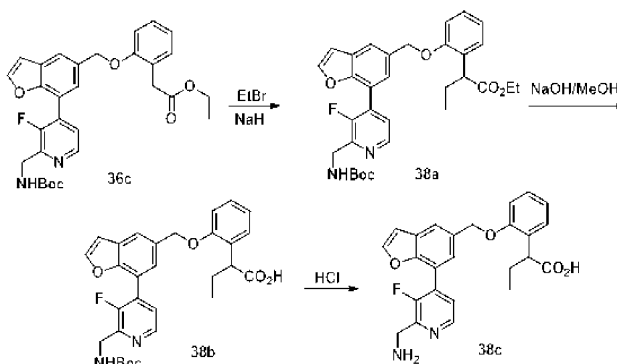
Соединение 37d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (37c) (4,5 г, 9,7 ммоль) в ТГФ (45 мл), метанола (45 мл) и используя раствор моногидрата гидроксида лития (1,22 г, 29,18 ммоль) в воде (45 мл) и нагревание в течение 1 ч при 40 °С. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 2-(2-((7-(2-((этиламино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (37d) (0,96 г, 23% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,05 (д, J=2,3 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,73 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -128,85; МС (ЭС⁺): 435,3 (M+1); (ЭС⁻) 433,3 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,5H₂O: С, 65,07; Н, 5,68; N, 6,07; Найдено: С, 65,34; Н, 5,75; N, 5,76.

Схема 38



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановой кислоты (38с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутаноата (38а).

К перемешиваемому раствору ДМФА (80,0 мл) и NaN (2,23 мг, 93,18 ммоль) добавляли раствор этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (36с) (20,0 г, 37,41 ммоль) в ДМФА (80,0 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, по каплям добавляли бромэтан (3,26 мг, 29,93 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (2,0 л) при перемешивании и полученный осадок собирали фильтрованием. Полученный остаток растворяли в EtOAc (200 мл) сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутаноата (38а) (15,0 г, 71% выход) в виде желтого вязкого полутвердого вещества.

МС (ЭС⁺): 563,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановой кислоты (38b).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутаноата (38а) (12,0 г, 21,32 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли MeOH (96 мл) и раствор NaOH (2,55 мг, 63,98 ммоль) в воде (96 мл) при комнатной температуре и нагревали при 55°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и разбавляли 100 мл воды. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 2-3, используя раствор 10% KHSO₄. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановой кислоты (38b) (9,1 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 535,2 (M+1).

Стадия 3: 2-(2-((7-(2-(Аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановая кислота (38с).

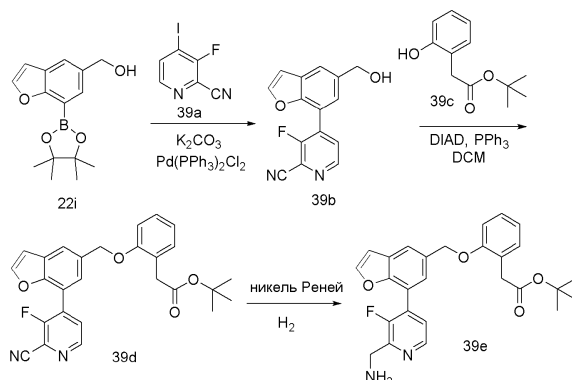
К перемешиваемому раствору 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановой кислоты (38b) (6,0 г, 11,22 ммоль) в EtOAc (72 мл) добавляли 15% МТВЕ·HCl (60 мл) при комнатной температуре и нагревали при 40°C в течение 1 ч. Образовавшееся твердое вещество выделяют путем декантации избытка растворителя и растирания с EtOAc (30 мл), получая 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)бутановую кислоту (38с) (3,8 г, 68% выход) HCl соль в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (т, J=5,4 Гц, 4H), 8,20-8,05 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,18-7,06 (м, 2H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,36 (кв., J=6,0 Гц, 2H), 3,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,95 (д.п., J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,67 (д.т., J=13,9, 7,3 Гц, 1H), 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 435,5 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,35HCl·H₂O: C, 59,85; H, 5,29; Cl, 9,54; N, 5,58; Найдено: C, 59,59; H, 5,33; Cl, 9,87; N, 5,57.

Схема 39



Получение трет-бутил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-фенил)ацетата (39е).

Стадия 1: Получение 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиколинонитрила (39b).

Соединение 39b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (22i) в диоксане, используя 3-фтор-4-йодпиколинонитрил (39a) (CAS # 669066-35-7), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и раствор карбонат калия в воде. Это дало после обработки и очистки 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиколинонитрил (39b).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,15 (ддд, $J=6,1, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 5,36 (т.д., $J=5,7, 1,1$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=5,7$ Гц, 2H);

МС (ЭС $^+$): 269,10 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (39d).

Соединение 39d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиколинонитрила (39b) (5,0 г, 18,64 ммоль) в ТГФ (75 мл), используя трифенилфосфин (7,8 г, 29,73 ммоль), трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (39c) (CAS # 258331-10-1; 4,0 г, 19,23 ммоль) и раствор DIAD (6,0 г, 29,67 ммоль) в ТГФ (10 мл), и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки трет-бутил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (39d) (5,6 г, 66% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

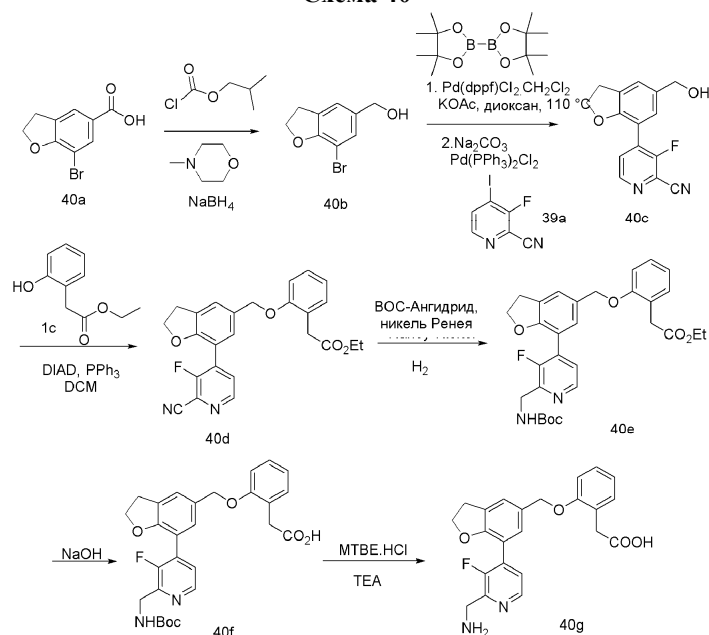
Стадия 3: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (39е).

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (39d) (5,5 г, 11,32 ммоль) в ТГФ (75,0 мл) добавляли ТЭА (8,6 г, 7,5 ммоль) и влажный никель Ренея (16,5 г) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода (давление 1,5 бар). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали водой (50 мл) и ТГФ (50 мл). Фильтрат экстрагировали EtOAc (2 \times 55 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (80 г), элюируя ДХМ в ДМА-80 0-50%] с получением трет-бутил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (39е) (0,750 г, 17%) в виде желтого сиропа. (Примечание: колонку насыщали 8 мл водного раствора гидроксида аммония перед анализом пробы).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,52 (с, 3H), 8,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,18 (т.д., $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,84 (т.д., $J=7,4, 1,0$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,30 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,16 (с, 9H);

МС (ЭС $^+$): 463,10 (M+1).

Схема 40



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил))-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (40g).

Стадия 1: Получение (7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанола (40b).

Соединение 40b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 1, из 7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты (40a) (500 г, 2057 ммоль; CAS # 335671-77-7) и N-метилморфолина (500 г, 2057 ммоль) в ТГФ (10 л), используя изобутилхлорформат (337,12 г, 2468,4 ммоль), водный раствор Na₂CO₃ (981,0 г, 9256,46 ммоль), в воде (6,6 л), NaBH₄ (326,8 г, 8639,7 ммоль). Это дало после обработки (7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанол (40b) (490 г) в виде светло-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,22-7,20 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 5,15 (т.д., J=5,8, 0,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,38 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,27 (т, J=8,8 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиколинонитрила (40c).

К перемешиваемому раствору (7-бром-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метанола (40b) (480 г, 2095,52 ммоль) в толуоле (3,36 л) добавляли BISPIN (643,8 г, 2535,5 ммоль), TPP (3,07 г, 11,73 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (14,7 г, 20,95 ммоль) и ацетат калия (343,4 г, 3499,51 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота и нагревали при 110°C в течение 4,0 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли 3-фтор-4-йодпиколинонитрил (39a) (478,1 г, 1927,87 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (23,53 г, 33,52 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (1108 г, 10456,6 ммоль) в воде (3,6 л) при комнатной температуре в атмосфере азота и перемешивали в течение 14 ч при 100°C. Это дало после обработки 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиколинонитрил (40c) (135,0 г, 24% выход) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (дд, J=4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=6,3, 4,9 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,19 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,61 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,27 (т, J=8,7 Гц, 2H);
МС (ЭС⁺): 271,3 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил))-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (40d).

Соединение 40d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из 3-фтор-4-(5-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-7-ил)пиколинонитрила (40c) (125,0 г, 462,53 ммоль) в ТГФ (1,87 л), используя трифенилфосфин (194,10 г, 740,02 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1c) (116,79 г, 648,11 ммоль), раствор DIAD (150,15 г, 740,01 ммоль) в ТГФ (0,25 л). Это дало после обработки этил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил))-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (40d) (131,0 г, 66% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,67 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,2, 4,9 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98-6,85 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,64 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,97 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,32-3,21 (м, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбонил)аминометил)-3-фторпиридин-4-ил))-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (40e).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил))-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)-фенил)ацетата (40d) (130,0 г, 300,61 ммоль) в ТГФ (2,6 л) при к.т. добавляли Вос ангидрид (180,0 г,

4824,74 ммоль), ТЭА (190,0 г, 1877,6 ммоль) и никель Ренея (200,0 г). Реакционную смесь гидрировали при 38°C при давлении водорода 7 кг/см². Это дало после обработки этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)-ацетат (40e).

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40f).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (40e) (160,0 г, 298,18 ммоль) в ТГФ (2,4 л) добавляли раствор NaOH (80,0 г, 2000 ммоль) в воде (0,800 л), MeOH (0,800 л) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих растворителей, охлаждали до 0°C и подкисляли раствором H₂SO₄ (480,0 г в 1,2 л). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40f) (75,0 г, 46% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,21 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,64 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,38-3,23 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40g).

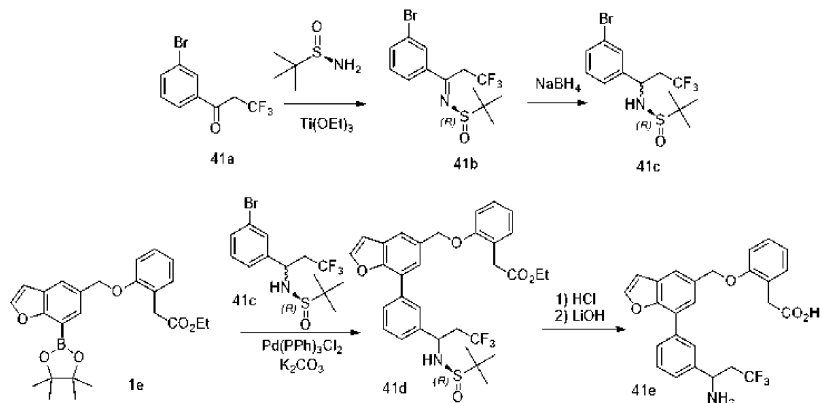
К перемешиваемому раствору 2-(2-((7-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40f) (75,0 г, 147,48 ммоль) в МТВЕ (1,5 л) добавляли 15% МТВЕ·HCl (375,0 мл) и нагревали при 40°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли ТЭА (80,0 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением соли гидрохлорида триэтиламина 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (40g) (37,0 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,59 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,27 (т, J=8,7 Гц, 2H), 2,77 (кв., J=7,2 Гц, 5H), 1,07 (т, J=7,2 Гц, 8H);

МС (ЭС⁺): 409,10, (ЭС⁻): 407,3 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₃H₂₁FN₂O₄·1,25H₂O·HCl·N(CH₂CH₃)₃: C, 61,26; H, 7,00; Cl, 6,24; N, 7,39; Найдено: C, 61,07; H, 6,76; Cl, 6,55; N, 7,39.

Схема 41



Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (41e).

Стадия 1: Получение N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (41b).

Соединение 41b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из 1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропан-1-она (41a) (0,77 г, 2,88 ммоль; CAS # 13541-14-5) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,699 г, 5,77 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), используя тетраэтоксититан (1,973 г, 8,65 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc в гексане) N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (41b) (0,33 г, 30,9% выход) в виде густого желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,99-7,85 (м, 1H), 7,80 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,92-4,67 (м, 1H), 4,68-4,39 (м, 1H), 1,28 (с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -59,46.

Стадия 2: Получение (R)-N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (41c).

Соединение 41с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (41b) (330 мг, 0,891 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), используя боргидрид натрия (169 мг, 4,46 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-30%)] (R)-N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (41с) (260 мг, 0,698 ммоль, 78% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,31 (т.д., J=7,7, 2,4 Гц, 1H), 5,92 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,53 (т.д., J=9,5, 4,7 Гц, 1H), 3,10-2,57 (м, 2H), 1,12 (с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -61,36.

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (41d).

Соединение 41d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (366 мг, 0,838 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (R)-N-(1-(3-бромфенил)-3,3,3-трифторпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (41с) (260 мг, 0,698 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (49,0 мг, 0,070 ммоль), 3,3 М водный раствор K₂CO₃ (0,635 мл, 2,095 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя 0-3% MeOH в ДХМ] этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (41d) (248 мг, 59,0% выход) в виде масла оранжевого цвета, которое использовали как таковое в следующей реакции.

МС (ЭС⁺) 602 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(3-(1-амино-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (41e).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (41d) (248 мг, 0,412 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,206 мл, 0,824 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 2 М водн. LiOH (0,561 мл, 1,122 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, нейтрализовали 3 М водным раствором HCl до pH 7. Нейтральный раствор очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, [колонок C18 (100 г), элюируя 0,1% водным раствором HCl в H₂O и MeCN 0-100%] с получением 2-(2-((7-(3-(1-амино-3,3,3-трифторпропил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (41e) (135 мг, 77% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

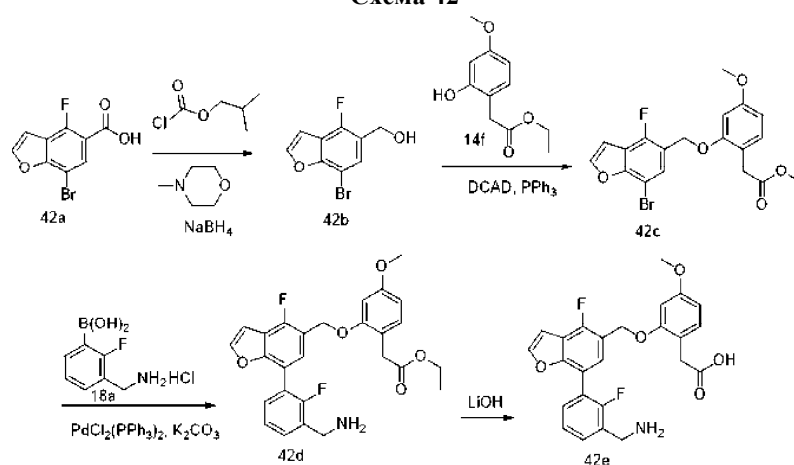
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 2H), 7,93 (д.т., J=7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 3H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (дд, J=8,9, 5,5 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,14 (д, J=10,0 Гц, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -61,80;

МС (ЭС⁺): 470,0 (M+1), (ЭС⁻): 467,0 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₂F₃NO₄·HCl·1,25H₂O: C, 59,10; H, 4,86; Cl, 6,71; N, 2,65; Найдено: C, 59,11; H, 4,67; Cl, 6,75; N, 2,78.

Схема 42



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метокси-фенил)уксусной кислоты (42e).

Стадия 1: Получение (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (42b).

Соединение 42b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 1, из 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбоновой кислоты (42a) (900 мг, 3,47 ммоль, приобретенной у

PharmaBlock, PB95207), используя N-метилморфолин (0,44 мл, 3,97 ммоль) в ТГФ (10 мл), изобутил-хлорформиата (0,55 мл, 4,17 ммоль) и NaBH_4 (394 мг, 10,42 ммоль) в воде (5 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-60%] (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанол (42b) (760 мг, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,17 (д.т., J=2,2, 0,5 Гц, 1H), 7,60 (д.т., 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, DMCO-d_6) δ -126,62.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (42c).

Соединение 42c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (42b) (594 мг, 2,424 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя трифенилфосфин (699 мг, 2,67 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (14f) (612 мг, 2,91 ммоль) и (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (979 мг, 2,67 ммоль) в ДХМ (20 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (42c) (703 мг, 66% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-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 (кв., 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, DMCO-d_6) δ -124,53.

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (42d).

Соединение 42d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (42c) (150 мг, 0,343 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил) бороновой кислоты (18a) (87 мг, 0,515 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (36,1 мг, 0,051 ммоль), раствор K_2CO_3 (142 мг, 1,029 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (42d) (165 мг, 100% выход) в виде темного масла.

МС (ЭС^+): 482,2 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (42e).

Соединение 42e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (42d) (163 мг, 0,339 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитрила (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (86 мг, 2,050 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (42e) (55 мг, 36% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

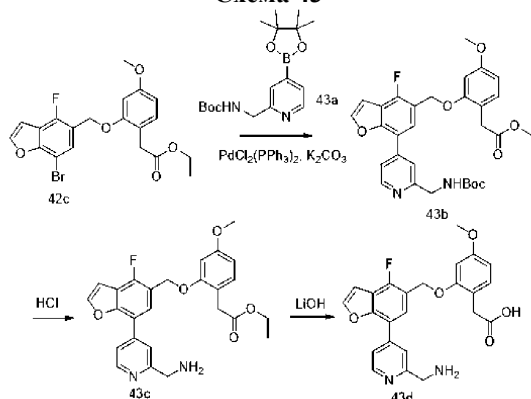
^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,77-7,61 (м, 2H), 7,58 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,43 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO) δ -118,46, -123,53;

МС (ЭС^+): 454,1 (M+1); МС (ЭС^-): 452,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_5 \cdot 0,95\text{HCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: С, 58,29; Н, 4,88; Cl, 6,54; N, 2,72; Найдено: С, 57,91; Н, 4,82; Cl, 6,44; N, 2,61.

Схема 43



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (43d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43b).

Соединение 43b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (42с) (137 мг, 0,313 ммоль) в диоксане (5 мл), используя трет-бутил (4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)метилкарбамат (43а) (136 мг, 0,407 ммоль; CAS # 1425334-54-8), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (33,0 мг, 0,047 ммоль), раствор K₂CO₃ (130 мг, 0,940 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43b) (177 мг, 0,313 ммоль, 100% выход) в виде темного масла. МС (ЭС⁺): 565,2 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43с).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43b) (177 мг, 0,313 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли 4 М HCl в диоксанах (0,8 мл, 3,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли в вакууме с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43с) (146 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 465,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (43d).

Соединение 43d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (43с) (146 мг, 0,314 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитрила (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водным раствором HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусную кислоту (43d) (105 мг, 77% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

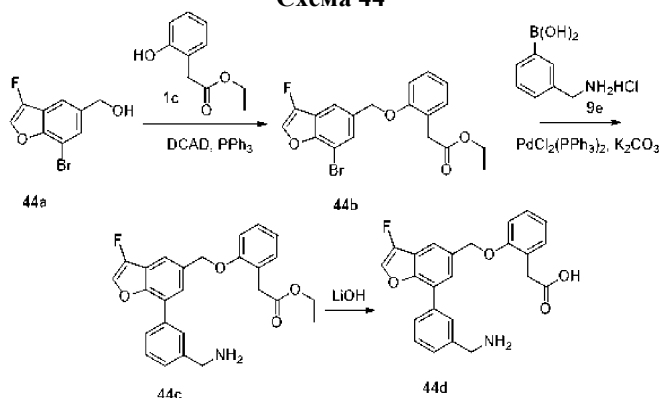
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 3H), 8,25 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04-7,87 (м, 2H), 7,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,48 (с, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -121,51;

МС (ЭС⁺): 437,1 (M+1); МС (ЭС⁻): 435,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₂₁FN₂O₅·1,35HCl·2,5H₂O: С, 54,32; Н, 5,19; Cl, 9,02; N, 5,28; Найдено: С, 54,18; Н, 5,13; Cl, 9,24; N, 5,28.

Схема 44



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (44d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44b).

Соединение 44b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метанола (44a) (PharmaBlock, номер в каталоге: PB98116,202 мг, 0,824 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя трифенилфосфин (281 мг, 1,072 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (193 мг, 1,072 ммоль) и (Е)-бис-(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 393 мг, 1,072 ммоль) в ДХМ (2 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (44b) (196 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=12,2, 1,5 Гц, 2H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (т.д., J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,03 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -174,46.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44с).

Соединение 44с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44b) (155 мг, 0,381 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (86 мг, 0,571 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (40,1 мг, 0,057 ммоль), раствор K₂CO₃ (158 мг, 1,142 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (44с) (146 мг, 88% выход) в виде темного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,75-7,65 (м, 3H), 7,51-7,38 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,94 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -176,97; МС (ЭС⁺): 434,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (44d).

Соединение 44d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44с) (143 мг, 0,330 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитрила (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (72 мг, 1,716 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 40 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (44d) (101 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества.

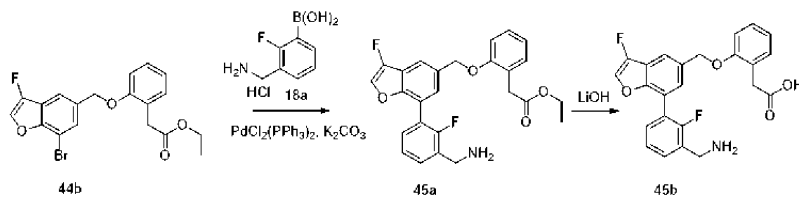
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,98 (с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,46-8,29 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,78 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,69-7,48 (м, 2H), 7,33-7,17 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,62 (с, 2H);

⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -176,63. МС (ЭС⁺): 406,1 (M+1);

МС (ЭС⁻): 404,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₂₀FNO₄·HCl·H₂O: C, 62,68; H, 5,04; Cl, 7,71; N, 3,05; Найдено: C, 63,03; H, 5,02; Cl, 7,59; N, 3,09.

Схема 45



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (45b).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (45a)

Соединение 45a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44b) (146 мг, 0,359 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)борную кислоту (18a) (91 мг, 0,538 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (37,7 мг, 0,054 ммоль), раствор K_2CO_3 (149 мг, 1,076 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревание при $100^\circ C$ в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (45a) (149 мг, 92% выход) в виде темного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (м, 4H), 7,45 (т.д., $J=7,3$, 1,9 Гц, 1H), 7,38-7,17 (м, 3H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (т.д., $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,92 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,74, -176,64;

МС ($ЭC^+$): 452,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (45b).

Соединение 45b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (45a) (146 мг, 0,323 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитрила (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (91 мг, 2,169 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (45b) (102 мг, 75% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

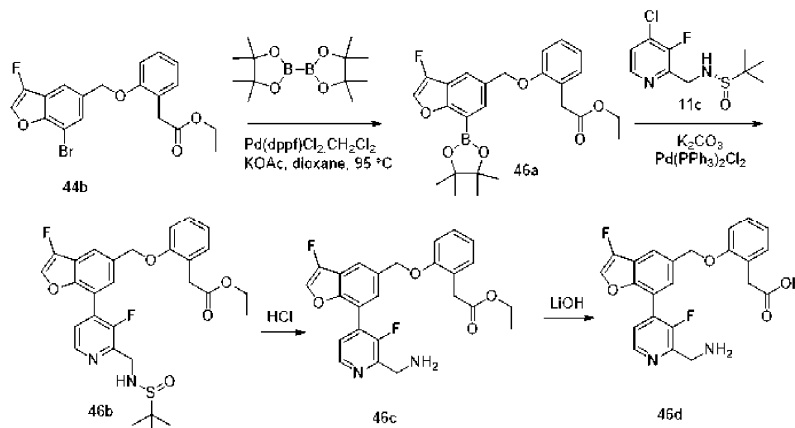
1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 8,64 (с, 3H), 8,36 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82-7,53 (м, 3H), 7,44 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -118,38, -176,29;

МС ($ЭC^+$): 424,1 (M+1); МС ($ЭC^-$): 422,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $C_{24}H_{19}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 60,89; H, 4,58; Cl, 7,49; N, 2,96; Найдено: C, 61,19; H, 4,64; Cl, 7,68; N, 3,06.

Схема 46



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (46d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((3-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46a).

Соединение 46a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из этил

2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (44b) (420 мг, 1,031 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (393 мг, 1,547 ммоль), ацетат калия (304 мг, 3,09 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (126 мг, 0,155 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) в атмосфере азота и нагревании при 95°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-40%] этил 2-(2-((3-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (46a) (436 мг, 93% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSCO-d_6) δ 8,32 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,92 (т.д., $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,01 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSCO) δ -177,50.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензосуфран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46b).

Соединение 46b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((3-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46a) (219 мг, 0,482 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11с) (191 мг, 0,723 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (50,8 мг, 0,072 ммоль), раствор K_2CO_3 (200 мг, 1,446 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя 0-15% метанола в ДХМ] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (46b) (268 мг, 100% выход) в виде темного масла.

МС (ЭС^+): 557,2 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46с).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46b) (268 мг, 0,481 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль) при 0°C и давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46с) (218 мг, 100% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС^+): 453,1 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (46d).

Соединение 46d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46с) (218 мг, 0,482 ммоль) в ТГФ/ацетонитриле (6 мл каждый), используя раствор LiOH (150 мг, 3,57 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 48 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (46d) (40 мг, 19,56% выход) HCl соль в виде бело-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSCO-d_6) δ 12,24 (с, 1H), 8,62 (кв., $J=6,4$, 5,7 Гц, 4H), 8,42 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,25 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,38 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H);

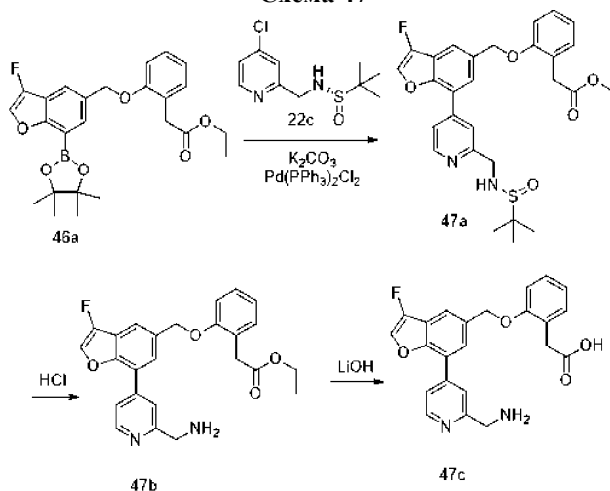
^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSCO) δ -128,26, -176,19;

МС (ЭС^+): 425,1 (M+1);

МС (ЭС^-): 423,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\cdot 1,1\text{HCl}\cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$: C, 56,41; H, 4,51; Cl, 7,96; N, 5,72; Найдено: C, 56,44; H, 4,16; Cl, 7,73; N, 6,09.

Схема 47



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (47c).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (47a).

Соединение 47a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((3-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (46a) (199 мг, 0,438 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22c) (162 мг, 0,657 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (46,1 мг, 0,066 ммоль), раствор K₂CO₃ (182 мг, 1,314 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH/ДХМ 0-15%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (47a) (236 мг, 0,438 ммоль, 100% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС⁺): 539,2 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (47b).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (47a) (236 мг, 0,438 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль) при 0°C и давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (47b) (190 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 435,1 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (47c).

Соединение 47c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (47b) (190 мг, 0,437 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитрила (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (132 мг, 3,15 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение 48 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (47c) (67 мг, 38% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 3H), 8,47 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,13-8,04 (м, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H);

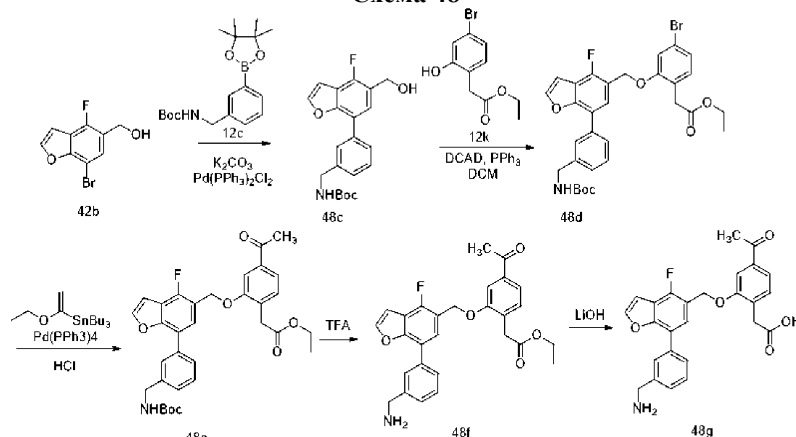
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -176,55;

МС (ЭС⁺): 407,1 (M+1);

МС (ЭС⁻): 405,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₃H₁₉FN₂O₄·1,5HCl·2H₂O: C, 55,57; H, 4,97; Cl, 10,70; N, 5,64; Найдено: C, 55,52; H, 4,91; Cl, 10,82; N, 5,67.

Схема 48



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (48g).

Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(4-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (48с).

Соединение 48с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)метанола (42b) (413 мг, 1,685 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (12с) (674 мг, 2,022 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (177 мг, 0,253 ммоль), раствор K₂CO₃ (699 мг, 5,06 ммоль) в воде (0,8 мл) и нагревание при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Это дало после обработки, очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (24 г), элюируя 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана) трет-бутил 3-(4-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (48с) (454 мг, 72,5% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,57 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,32 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=5,7, 1,5 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -127,07.

Стадия 2: Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48d).

Соединение 48d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(4-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (48с) (450 мг, 1,212 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя трифенилфосфин (413 мг, 1,575 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (12k) (471 мг, 1,817 ммоль) и раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (578 мг, 1,575 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (48d) (483 мг, 65,1% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 3H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,83 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -125,01.

Стадия 3: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48е).

Соединение 48е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 12, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48d) (480 мг, 0,784 ммоль) в толуоле (20 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,349 мл, 0,980 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (91 мг, 0,078 ммоль) и нагревание при 120°C в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-80%] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (48е) (240 мг, 53,2% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 4H), 7,59 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,85 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -125,07.

Стадия 4: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48f).

К раствору этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48e) (235 мг, 0,408 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,629 мл, 8,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 70 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха для получения этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48f) (194 мг, 100% выход) в виде бледно-желтого масла.

МС (ЭС⁺): 476,2 (M+1).

Стадия 5: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (48g).

Соединение 48g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (48f) в ТГФ (5 мл), метанола (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (109 мг, 2,60 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка С18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-фторбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (48g) (116 мг, 0,259 ммоль, 63,5% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,29 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,51 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94-7,83 (м, 1H), 7,77 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 3H), 7,44-7,30 (м, 1H), 7,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,60 (с, 3H);

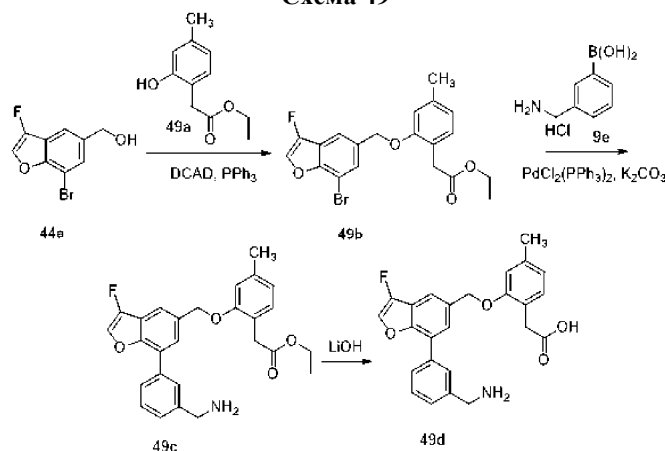
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,93-7,81 (м, 2H), 7,68 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=15,2, 7,4 Гц, 3H), 7,48 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,55 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -124,49;

МС (ЭС⁺): 448,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₂FNO₅·1,1HCl·1,25H₂O: С, 61,22; Н, 5,06; N, 2,75; Cl, 7,65; Найдено: С, 61,59; Н, 5,04; N, 2,81; Cl, 7,72.

Схема 49



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)-уксусной кислоты (49d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (49b).

Соединение 49b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метанола (44a) (PharmaBlock, CAS №: PB98116, 202 мг, 0,824 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (471 мг, 1,796 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (49a) (CAS # 1261451-91-5, 380 мг, 1,959 ммоль) и (E)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (659 мг, 1,796 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (49b) (510 мг, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,02 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -174,41.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (49c).

Соединение 49с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (49b) (0,5 г, 1,187 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (0,267 г, 1,424 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,125 г, 0,178 ммоль), раствор K₂CO₃ (0,492 г, 3,56 ммоль) в воде (1,5 мл) и нагревание при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (49с) (430 мг, 81% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75-7,64 (м, 3H), 7,47 (д.т., J=13,8, 7,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,93 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -176,93. МС (ЭС⁺): 448,2 (M+1).

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (49d).

Соединение 49d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (49с) (181 мг, 0,404 ммоль) в ТГФ (6 мл), ацетонитриле (6 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (118 мг, 2,81 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-3-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (49d) (28 мг, 17% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,64-8,42 (м, 3H), 8,39 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95-7,84 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,29 (с, 3H);

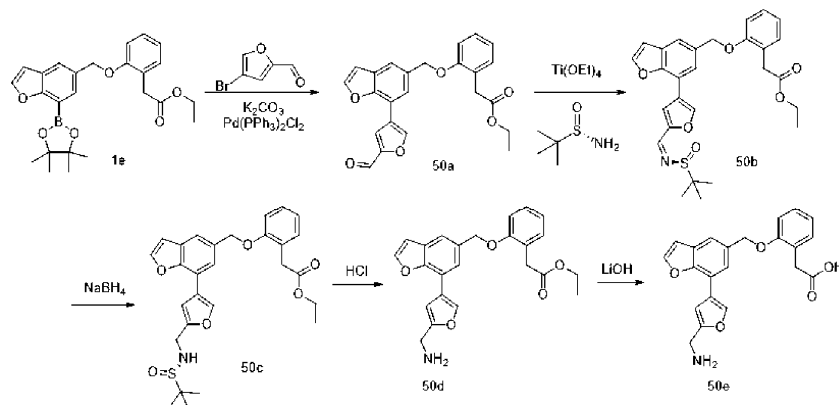
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -176,58;

МС (ЭС⁺): 420,1 (M+1);

МС (ЭС⁻): 418,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₂FNO₄·HCl·1,75H₂O: C, 61,60; H, 5,48; N, 2,87; Cl, 7,27; Найдено: C, 61,47; H, 5,40; N, 3,14; Cl, 6,96.

Схема 50



Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (50e).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(5-формилфуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50a).

Соединение 50a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 4-бромфуран-2-карбальдегид (CAS # 21921-76-6; 201 мг, 1,146 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (121 мг, 0,172 ммоль), раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (2 мл) и нагревали при 90°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель 12 г, элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(5-формилфуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (50a) (400 мг, 86% выход) в виде желтого сиропа.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,74 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,92 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,98 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение (S)-этил 2-(2-((7-(5-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50b).

Соединение 50b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(5-формилфуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50a) (390 мг, 0,964 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (234 мг, 1,929 ммоль), тетраэтоксититан (0,404 мл, 1,929 ммоль) и нагревание при 60°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-50%)] (S)-этил 2-(2-((7-(5-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (50b) (321 мг, 65,6% выход) в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 1,19 (с, 9H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение (S)-этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50c).

Соединение 50c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из (S)-этил 2-(2-((7-(5-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50b) (317 мг, 0,625 ммоль) в MeOH (10 мл), используя боргидрид натрия (23,63 мг, 0,625 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель, 24 г элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-100%)] (S)-этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (50c) (226 мг, 0,443 ммоль, 71,0% выход) в виде прозрачной смолы.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (т.д., J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,86 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,22 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 2H), 3,98 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,14 (с, 9H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50d).

К раствору (S)-этил 2-(2-((7-(5-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50c) (220 мг, 0,432 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли водный раствор 4н. HCl в диоксане (0,216 мл, 0,863 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (50d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (50e).

Остаток со стадии 4, описанной выше, растворяли в тетрагидрофуране (4,00 мл), ацетонитриле (2 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (1н. водный раствор, 2,158 мл, 2,158 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (2 мл) и подкисляли до pH 4, используя 1 M HCl. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] с получением 2-(2-((7-(5-(аминометил)фуран-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (50e) (55 мг, 26,5% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

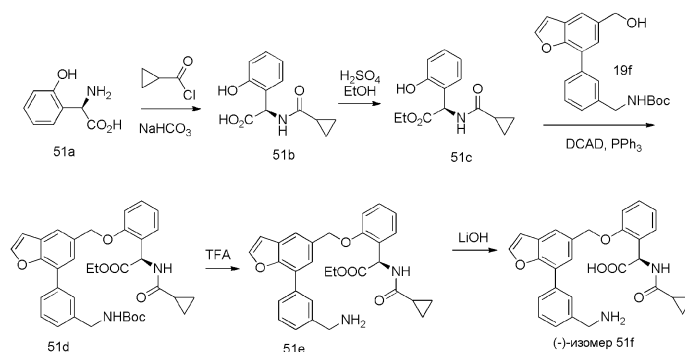
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,53 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,44 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,28-7,18 (м, 3H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,90 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,18 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆/D₂O) δ 8,45 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (кв., J=1,7 Гц, 2H), 7,29-7,17 (м, 3H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,98-6,83 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,60 (д, J=4,5 Гц, 18H).

МС (ЭС⁺): 755,2 (2M+1); (ЭС⁻): 376,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₂H₁₉NO₅·HCl·1,25H₂O: C, 60,55; H, 5,20; Cl, 8,12; N, 3,21; Найдено: C, 60,57; H, 4,89; Cl, 7,99; N, 3,19.

Схема 51



Получение (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (51f).

Стадия 1: Получение (R)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (51b).

К раствору (R)-2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (51a) (0,5 г, 2,456 ммоль; CAS # 185339-06-4) в воде (10 мл), охлажденном до 0°C добавляли гидрокарбонат натрия (0,825 г, 9,82 ммоль), раствор циклопропанкарбонилхлорида (0,337 мл, 3,68 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и нагревали до комнатной температуры. Раствор подкисляли 3н. HCl и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (51b) (0,56 г, 97% выход) в виде густого сиропа, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 4H), 8,52 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,05 (м, 2H), 6,93-6,71 (м, 2H), 5,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,83-1,71 (м, 1H), 0,70-0,55 (м, 4H).

Стадия 2: Получение (R)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетата (51с).

К перемешиваемому раствору (R)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (51b) (0,5 г, 2,126 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли H₂SO₄ (0,227 мл, 4,25 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали гидрокарбонатом натрия, водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетата (51с) (237 мг, 42,3% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,09 (м, 2H), 6,89-6,75 (м, 2H), 5,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,17-3,91 (м, 2H), 1,84-1,68 (м, 1H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,67 (т.д., J=7,4, 6,2, 4,4 Гц, 4H).

Стадия 3: Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (51d).

Соединение 51d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f) (303 мг, 0,857 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (246 мг, 0,939 ммоль), (R)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетат (51с) (215 мг, 0,817 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (360 мг, 0,980 ммоль) в ДХМ (7 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана) (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетат (51d) (320 мг, 65,5% выход) в виде прозрачного вязкого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 3H), 7,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,26 (м, 3H), 7,19 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (т.д., J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,98 (кв.д, J=7,1, 5,2 Гц, 2H), 1,75 (т.д., J=7,5, 3,7 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,63 (ддт, J=15,3, 13,2, 8,9 Гц, 4H);

МС (ЭС⁺): 621,3 (M+Na).

Стадия 4: Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (51е).

К раствору (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (51d) (280 мг, 0,468 ммоль) в ДХМ (3,74 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,360 мл, 4,68 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали досуха с получением (R)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (51е), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС⁺) 499,20 (M+1).

Стадия 5: Получение (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (51f).

Остаток из стадии 4 выше растворяли в ТГФ (3,74 мл), ацетонитриле (1,87 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития, (1н. водный раствор, 1,871 мл, 1,871 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки на колонке с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (51f) (95 мг, 43,2% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,73 (д, J=8,1 Гц, 1H, обмениваются с D₂O), 8,41 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (д.т.,

$J=7,1, 1,9$ Гц, 1Н), 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,71 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,64-7,50 (м, 2Н), 7,39-7,26 (м, 2Н), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 6,99 (т.д., $J=7,4, 1,1$ Гц, 1Н), 5,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 1,77 (д.кв., $J=8,0, 6,0, 5,6$ Гц, 1Н), 0,77-0,48 (м, 4Н);

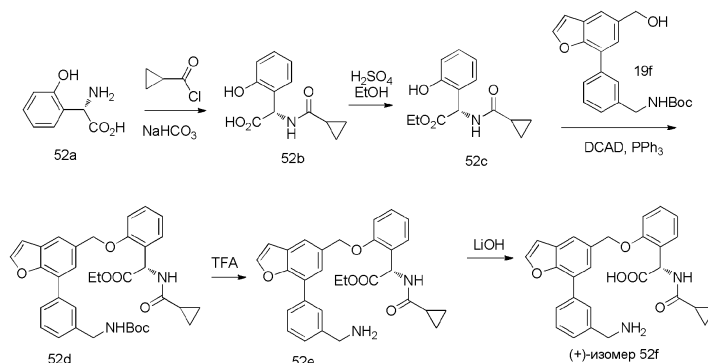
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6/D_2O) δ 8,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,96-7,87 (м, 2Н), 7,76 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,30 (ддд, $J=7,3, 4,3, 1,7$ Гц, 2Н), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,05-6,93 (м, 2Н), 5,85 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 5,30 (с, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 1,68 (п, $J=6,4$ Гц, 1Н), 0,62 (д.т., $J=29,2, 7,1$ Гц, 4Н);

МС (ЭС^+): 471,2 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: С, 62,45; Н, 5,71; Cl, 6,58; N, 5,20; Найдено: С, 62,68; Н, 5,54; Cl, 6,46; N, 5,09;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D = -49,091$ ($c=0,11$, MeOH).

Схема 52



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (52f).

Стадия 1: Получение (S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (52b).

К раствору (S)-2-амино-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (52a) (0,25 г, 1,228 ммоль; CAS # 185339-08-6) в воде (5 мл), охлажденном до 0°C, добавляли гидрокарбонат натрия (0,413 г, 4,91 ммоль), раствор циклопропанкарбонилхлорида (0,168 мл, 1,842 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) и нагревали до комнатной температуры. Это дало после обработки (S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусную кислоту (52b) (233 мг, 81% выход) в виде густого сиропа. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,29-7,06 (м, 2Н), 6,81 (ддд, $J=16,4, 7,8, 1,2$ Гц, 2Н), 5,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 1,83-1,72 (м, 1Н), 0,65 (дд, $J=8,1, 5,2$ Гц, 4Н).

Стадия 2: Получение (S)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетата (52c).

Соединение 52c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 51, из (S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)уксусной кислоты (52b) (0,22 г, 0,935 ммоль) в этаноле (5 мл), используя H_2SO_4 (0,100 мл, 1,870 ммоль) и нагревание до кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Это дало после обработки (S)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетат (52c) (97 мг, 0,368 ммоль, 39,4% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,81 (с, 1Н), 8,59 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,15 (ддд, $J=7,3, 6,1, 1,9$ Гц, 2Н), 6,96-6,66 (м, 2Н), 5,67 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 4,07 (кв.кв., $J=7,0, 3,8$ Гц, 2Н), 1,75 (кв., $J=6,1$ Гц, 1Н), 1,11 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 0,66 (т, $J=5,9$ Гц, 4Н).

Стадия 3: Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (52d).

Соединение 52d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 51 из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f) (89 мг, 0,251 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (78 мг, 0,296 ммоль), (S)-этил 2-(циклопропанкарбоксамидо)-2-(2-гидроксифенил)ацетат (52c) (60 мг, 0,228 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (109 мг, 0,296 ммоль) в ДХМ (3 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (12 г), элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана), затем с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (26 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (S)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетат (52d) (49 мг, 35,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1Н), 7,75 (д, $J=6,7$ Гц, 3Н), 7,62 (с, 1Н), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,30 (д, $J=7,8$ Гц, 3Н), 7,19 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,00 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 5,87 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 4,05-3,91 (м, 2Н), 1,77 (д, $J=5,2$ Гц, 1Н), 1,41 (д, $J=4,5$ Гц, 9Н), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 0,62 (дд, $J=16,3, 8,7$ Гц, 4Н).

Стадия 4: Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (52e).

К раствору (S)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (52d) (49 мг, 0,082 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,063 мл, 0,818 ммоль), перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали досуха с получением (S)-этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)ацетата (52e), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС^+) 499,20 (M+1).

Стадия 5: Получение (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (52f).

Остаток со стадии 4 выше растворяли в ТГФ (2 мл), ацетонитриле (0,6 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (1 н. водный раствор, 0,327 мл, 0,327 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колонки с обращенной фазой [C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)уксусной кислоты (52f) (35 мг, 91% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

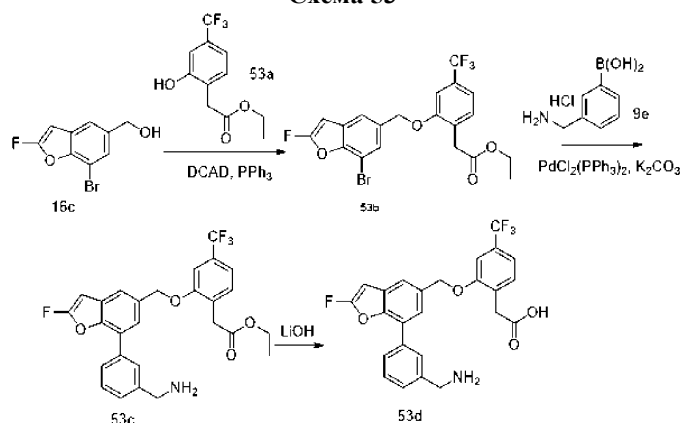
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,70 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,72 (д, J=8,1 Гц, 1H, обмениваются с D_2O), 8,31 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57 (д.т., J=14,6, 7,6 Гц, 2H), 7,32 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 1,75 (кв., J=6,3 Гц, 1H), 0,78-0,49 (м, 4H);

МС (ЭС^+): 471,1 (M+1); (ЭС^-): 469,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1,125\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С, 59,46; Н, 5,90; Cl, 7,05; N, 4,95; Найдено: С, 59,62; Н, 5,63; Cl, 6,83; N, 4,98;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = +45,714$ (с=0,105, MeOH).

Схема 53



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (53d).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (53b).

Соединение 53b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (16с) (1,3 г, 5,31 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (1,600 г, 6,10 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат (53а) (CAS # 1261500-50-8, 1,448 г, 5,84 ммоль) и (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (2,240 г, 6,10 ммоль) в ДХМ (30 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане 0-25%] этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (53b) (2,25 г, 89% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,03 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -60,76, -110,33.

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (53с).

Соединение 53с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (53b) (200 мг, 0,421 ммоль) в диоксане (8 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е)

(95 мг, 0,505 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (44,3 мг, 0,063 ммоль), раствор K_2CO_3 (174 мг, 1,263 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при $100^\circ C$ в течение 4 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (53с) (62 мг, 29,4% выход) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,77 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 2H), 7,58 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 4H), 7,31 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,93 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,74, -111,59.

Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (53d).

Соединение 53d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (53с) (60 мг, 0,120 ммоль) в ТГФ (0,72 мл), ацетонитриле (0,36 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (1 н, 0,359 мл, 0,359 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (53d) (43 мг, 76% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

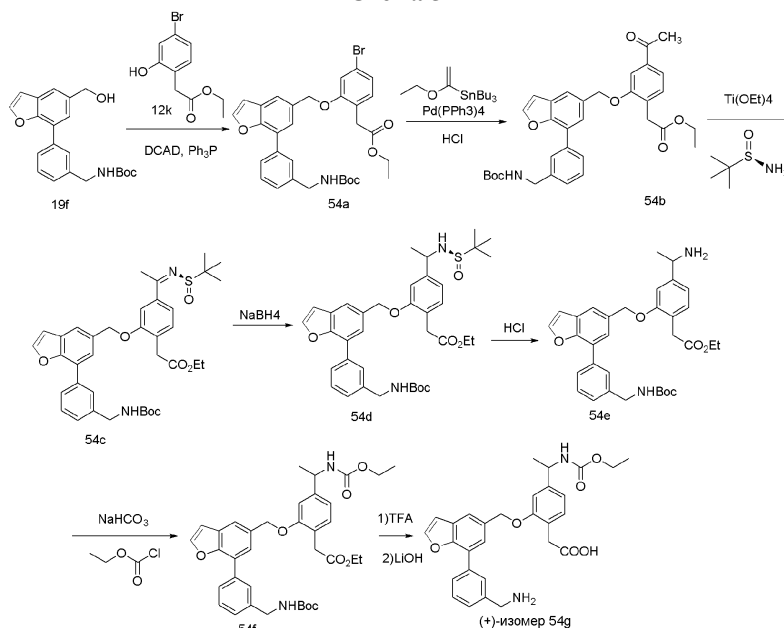
1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 7,94 (с, 1H), 7,86 (д.т., $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,31 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,70 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,71, -111,43;

МС ($ЭС^+$): 474,0 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $C_{25}H_{19}F_4NO_4 \cdot HCl \cdot 2,25H_2O$: C, 54,55; H, 4,49; Cl, 6,44; N, 2,54; Найдено: C, 54,51; H, 4,11; Cl, 6,56; N, 2,65.

Схема 54



Получение (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(этоксикарбонил-амино)этил)фенил)уксусной кислоты (54g).

Стадия 1: Получение этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (54a).

Соединение 54a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (19f) (2,68 г, 7,58 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (3,98 г, 15,17 ммоль), этил 2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (12к) (2,014 г, 7,77 ммоль) и раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (5,57 г, 15,17 ммоль) в ДХМ (10 мл), и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане 0-20%] этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (54a) (3,77 г, 84% выход) в виде масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,59-7,44 (м, 3H), 7,34 (д,

$J=9,0$ Гц, 2Н), 7,19 (с, 1Н), 7,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 5,27 (с, 2Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 3,90 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 1,40 (с, 9Н), 0,95 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (54b).

Соединение 54b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 12, из этил 2-(4-бром-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (54a) (3,66 г, 6,16 ммоль) в толуоле (10 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (2,74 мл, 7,70 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,711 г, 0,616 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-25%] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (54b) (1,9 г, 55,3% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии на воздухе.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,80-7,70 (м, 3Н), 7,67-7,55 (м, 3Н), 7,54-7,44 (м, 3Н), 7,39 (т, $J=4,1$ Гц, 1Н), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 5,34 (с, 2Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 3,92 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 1,40 (с, 9Н), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н);

МС (ЭС⁺): 580,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетата (54c).

Соединение 54c 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 (54b) (700 мг, 1,255 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (304 мг, 2,51 ммоль), тетраэтоксититан (859 мг, 3,77 ммоль) и нагревание при 65°C в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-30%)] (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетат (54c) (432 мг, 52,1% выход) в виде густого желтого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,77-7,66 (м, 3Н), 7,55 (д, $J=5,3$ Гц, 2Н), 7,49 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н), 7,36 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 5,34 (с, 2Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 3,96 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 2,70 (с, 3Н), 1,40 (с, 9Н), 1,13 (с, 9Н), 1,01 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н);

МС (ЭС⁺): 683,1 (M+Na).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (54d).

Соединение 54d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из (R)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетата (54c) (420 мг, 0,636 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя боргидрид натрия (120 мг, 3,18 ммоль). Это дало после обработки этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетат (54d) (410 мг, 97% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,79-7,70 (м, 3Н), 7,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,49 (т, $J=7,8$ Гц, 2Н), 7,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,21 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,16 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 6,98-6,90 (м, 1Н), 5,60 (д, $J=7,0$ Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,37 (т, $J=6,7$ Гц, 1Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 3,91 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 1,48-1,31 (м, 12Н), 1,10 (с, 9Н), 0,96 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н);

МС (ЭС⁺): 685,1 (M+Na).

Стадия 5: Получение этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (54e).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (54d) (405 мг, 0,611 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли соляную кислоту (4 М в 1-4-диоксане, 0,306 мл, 1,222 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (54e) (320 мг, 94% выход) в виде прозрачного геля.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (с, 2Н), 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,80-7,68 (м, 3Н), 7,56 (д, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,48 (кв., $J=7,5$ Гц, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,36-7,22 (м, 2Н), 7,14-6,97 (м, 2Н), 5,26 (с, 2Н), 4,38 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 4,23 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н), 3,91 (п, $J=6,8$ Гц, 2Н), 3,63 (с, 2Н), 1,51 (д, $J=6,7$ Гц, 3Н), 1,38 (д, $J=10,8$ Гц, 9Н), 0,99-0,91 (м, 3Н);

МС (ЭС⁺): 559,1 (M+1).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетата (54f).

Соединение 54f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-

фенил)ацетата (54e) (310 мг, 0,555 ммоль) в ТГФ/Н₂O (1:1, 6 мл), используя NaHCO₃ (140 мг, 1,665 ммоль), этилкарбонхлоридат (0,080 мл, 0,832 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-50%)] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетат (54f) (240 мг, 68,6% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,73 (д, J=1,7 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,05-3,86 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 653,1 (M+Na).

Стадия 7: Получение (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(этоксикарбониламино)этил)фенил)уксусной кислоты (54g).

К перемешиваемому раствору раствору этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетата (54f) (120 мг, 0,190 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,147 мл, 1,903 ммоль) и в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворяли в ТГФ (1,5 мл), ацетонитриле (0,75 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития, (1н. водный раствор, 0,761 мл, 0,761 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (30 г), элюируя 0,1% водным раствором HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (+)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(этоксикарбониламино)этил)фенил)уксусной кислоты (54g) (71 мг, 74,3% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,47 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д.т., J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,51 (м, 4H), 7,19-7,04 (м, 3H), 6,85 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,64 (п, J=7,3 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,04-3,85 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,32 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H);

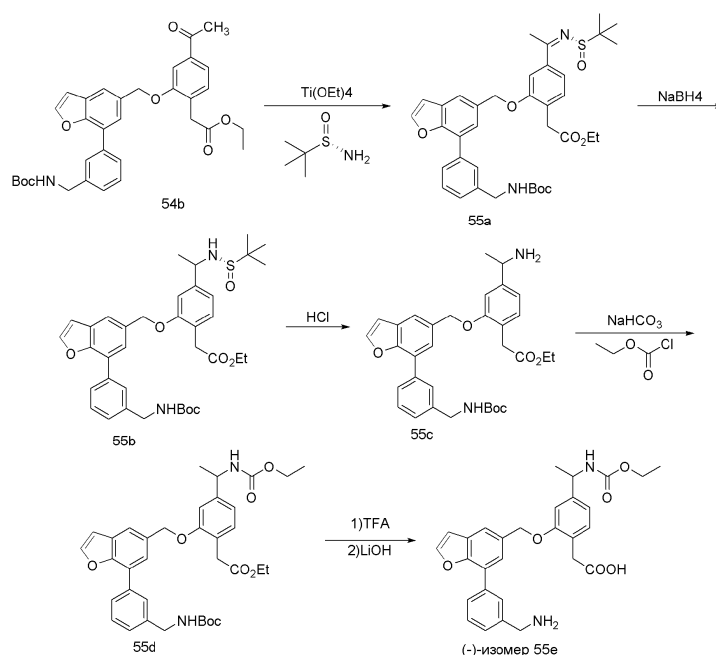
МС (ЭС⁺): 503,1 (M+1); (ЭС⁻): 501,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₉H₃₀N₂O₆·HCl·1,25H₂O: C, 62,03; H, 6,01; Cl, 6,31; N, 4,99; Найдено: C, 62,13; H, 5,92; Cl, 6,16; N, 4,97.

Хиральная ВЭЖХ: Колонка AD-H 85/15 [(0,1% ДЭА в н-гептане в 0,1% ДЭА в этаноле)] = 1,0 мл/мин, УФ-детектирование = 272 нм, время анализа = 20 мин (температура 40°C), 86,20% э.и.;

Угол оптического вращения [α]_D²⁰ = +28,571 (с=0,105, MeOH).

Схема 55



Получение (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(этоксикарбонил)амино)этил)фенил)уксусной кислоты (55e).

Стадия 1: Получение (S)-этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-(трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетата (55a).

Соединение 55a 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 (54b) (700 мг, 1,255 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (152 мг, 1,255 ммоль), тетраэтоксититан (859 мг, 3,77 ммоль) и нагревание при 65°C в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-30%)] (S)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетат (55a) (396 мг, 47,7% выход) в виде густого желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80-7,64 (м, 3H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 3H), 7,33 (дд, J=17,2, 7,7 Гц, 2H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,96 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,13 (с, 9H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 683,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (55b).

Соединение 55b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из (S)-этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)фенил)ацетата (55a) (380 мг, 0,575 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя боргидрид натрия (109 мг, 2,88 ммоль). Это дало после обработки этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетат (55b) (370 мг, 97% выход) в виде прозрачного бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,80-7,64 (м, 3H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 3H), 7,33 (дд, J=17,2, 7,7 Гц, 2H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,96 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,13 (с, 9H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 685,1 (M+Na).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55c).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (55b) (365 мг, 0,551 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляли соляную кислоту (4 M в 1,4-диоксане, 0,275 мл, 1,101 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55c) (300 мг, 98% выход) в виде прозрачного геля.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (с, 2H), 8,11 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=5,6 Гц, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,38-7,24 (м, 3H), 7,10-6,98 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,40 (с, 1H), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,90 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,38 (д, J=10,7 Гц, 9H), 0,95 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 559,1 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетата (55d).

Соединение 55d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 25, из этил 2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (55c) (300 мг, 0,537 ммоль) в ТГФ/Н₂O (1:1, 6 мл), используя NaHCO₃ (135 мг, 1,611 ммоль), этилкарбонхлоридат (0,077 мл, 0,805 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана (0-50%)] этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетат (55d) (251 мг, 74,1% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 3H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (т, J=3,9 Гц, 2H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,14-3,96 (м, 2H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,22-1,15 (м, 3H), 0,95 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 653,1 (M+Na).

Стадия 5: Получение (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)уксусной кислоты (55e).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)ацетата (55d) (120 мг, 0,190 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,147 мл, 1,903 ммоль) и в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворяли в ТГФ (1,5 мл), ацетонитриле (0,75 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития, (1н. водный раствор, 0,761 мл, 0,761 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (30 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] (-)-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-

(1-((этоксикарбонил)амино)этил)фенил)уксусной кислоты (56e) (49 мг, 51,2% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (с, 2H, обмениваются с D_2O), 8,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д.т., $J=7,1, 1,9$ Гц, 1H) 7,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71-7,52 (м, 4H), 7,18-7,03 (м, 3H), 6,85 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,64 (п, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,03-3,82 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,32 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,14 (т, $J=7,0$ Гц, 3H);

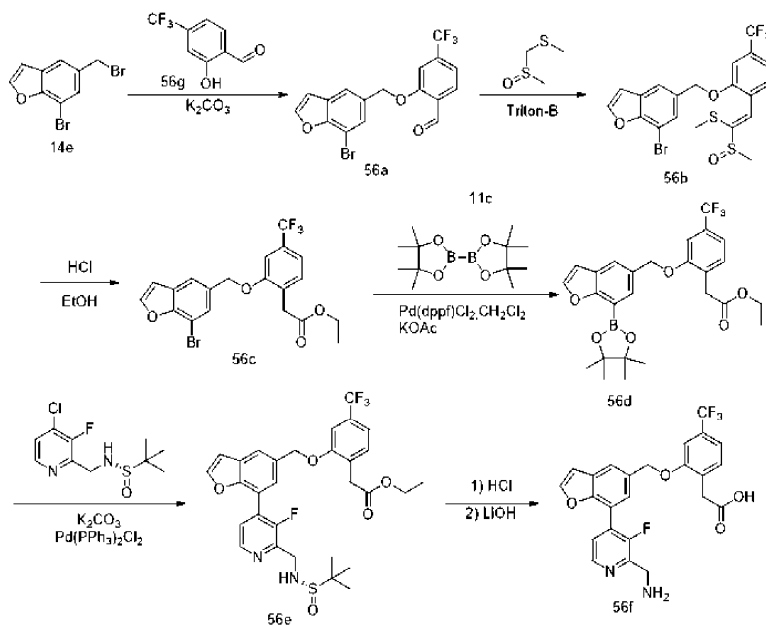
МС (ЭС^+): 503,1 (M+1); (ЭС^-): 501,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: С, 62,03; Н, 6,01; Cl, 6,31; N, 4,99; Найдено: С, 62,06; Н, 5,96; Cl, 6,35; N, 4,97.

Хиральная ВЭЖХ: Колонка AD-H 85/15 [(0,1% ДЭА в н-гептане в 0,1% ДЭА в этаноле)] 1,0 мл/мин, УФ-детектирование 272 нм, время анализа 20 мин (температура 40°C) 79,33% э.и.;

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{20} = -28,8$ ($c=0,125$, MeOH).

Схема 56



Получение 2-((7-(2-((аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (56f).

Стадия 1: Получение 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегида (56a).

Соединение 56a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)бензофурана (14e) (2,95 г, 10,17 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегид (56g) (1,934 г, 10,17 ммоль), K_2CO_3 (4,22 г, 30,5 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и перекристаллизации из ДХМ/Гексана 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегид (56a) (3,35 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97-7,85 (м, 2H), 7,78 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -61,72.

Стадия 2: Получение 7-бром-5-(((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)фенокси)метил)бензофурана (56b).

Соединение 56b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 59, из 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)бензальдегида (56a) (3,3 г, 8,27 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (1,347 мл, 13,23 ммоль), Тритон-В (40% метанольный раствор) (1,879 мл, 4,13 ммоль) и нагревая с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 (40 г), элюируя 0-40% EtOAc в гексане) 7-бром-5-(((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)фенокси)метил)бензофуран (56b) (1,837 г, 44,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,71 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,32 (с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,77.

Стадия 3: Получение этил 2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56c).

Соединение 56c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 59, из

7-бром-5-((2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)-5-(трифторметил)феноксиметил)бензофурана (56b) (1,82 г, 3,60 ммоль) в EtOH (45 мл), используя 4н. раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (1,801 мл, 7,20 ммоль) и нагревание до кипения с обратным холодильником в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-40%) этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (56c) (1,47 г, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,02 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76.

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56d).

Соединение 56d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56c) (1 г, 2,187 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (0,833 г, 3,28 ммоль), ацетат калия (0,644 г, 6,56 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,179 г, 0,219 ммоль) в безводном диоксане (25 мл) в атмосфере азота и нагревание при 90°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-40%] этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (56d) (960 мг, 87% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,01 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,76.

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56e).

Соединение 56e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56d) (240 мг, 0,476 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11c) (126 мг, 0,476 ммоль), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (50,1 мг, 0,071 ммоль), раствор K₂CO₃ (197 мг, 1,428 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-30%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (56e) (261 мг, 90% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,56 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 7,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,87 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,42 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,91 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,12 (с, 9H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,75, -128,01;

МС (ЭС⁺): 607,1 (M+1).

Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (56f).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56e) (255 мг, 0,420 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли соляную кислоту (4M в 1-4-диоксане, 0,210 мл, 0,841 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворяли в ТГФ (4 мл), ацетонитриле (2 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития, 1н. (2,102 мл, 2,102 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (56f) (96 мг, 48,1% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

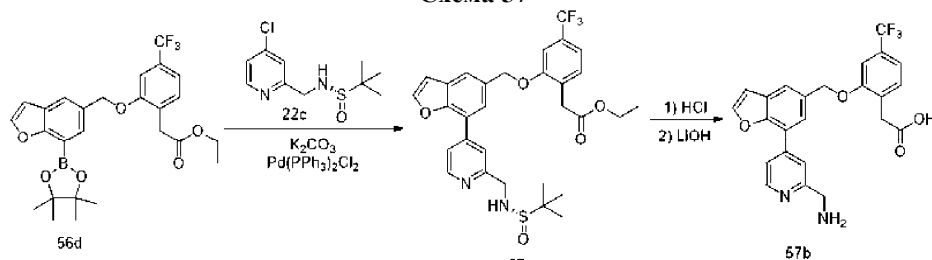
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,40 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,65 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=5,9 Гц, 3H, обмениваются с D₂O), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,54-7,39 (м, 2H), 7,31 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,73, -128,41;

МС (ЭС⁺): 475,0 (M+1), (ЭС⁻): 947,1 (2M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₁₈F₄N₂O₄·HCl·0,5H₂O: C, 55,45; H, 3,88; Cl, 6,82; N, 5,39; Найдено: C, 55,27; H, 3,76; Cl, 7,06; N, 5,39.

Схема 57



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (57b).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (57a).

Соединение 57a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56d) (240 мг, 0,476 ммоль) в диоксане (10 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22с) (117 мг, 0,476 ммоль), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (50,1 мг, 0,071 ммоль), раствор K₂CO₃ (197 мг, 1,428 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 100°C в течение 5 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-30%] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (57a) (232 мг, 83% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69-8,62 (м, 1H), 8,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,7 Гц, 2H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,99-5,98 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,38 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,18 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,74;

МС (ЭС⁺): 589,1 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (57b).

Соединение 57b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 56, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (57a) (220 мг, 0,374 ммоль), используя соляную кислоту (4 М в 1-4-диоксане) (0,187 мл, 0,747 ммоль) для гидролиза сульфинамидной защитной группы и моногидрата гидроксида лития, 1н. (1,869 мл, 1,869 ммоль) для гидролиза сложного эфира. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (57b) (79 мг, 46,3% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

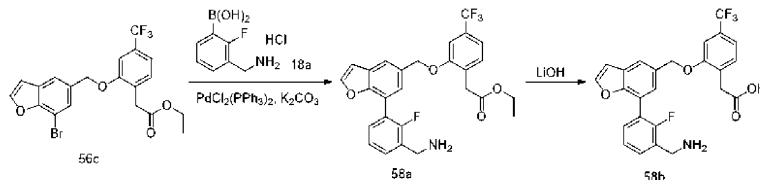
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,32 (кв., J=5,6 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,73;

МС (ЭС⁺): 457,0 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₄H₁₉F₃N₂O₄·1,6HCl·1,25H₂O: C, 53,65; H, 4,33; Cl, 10,56; N, 5,21; Найдено: C, 53,40; H, 4,09; Cl, 10,58; N, 5,19.

Схема 58



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (58b).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (58a).

Соединение 58a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (56с) (235 мг, 0,514 ммоль) в диоксане (20 мл), используя гидрохлорид (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты (18a)

(132 мг, 0,642 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (54,1 мг, 0,077 ммоль), раствор K_2CO_3 (213 мг, 1,542 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание при $100^\circ C$ в течение 4 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя 0-50% DMA-80 в ДХМ] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (58a) (114 мг, 44,2% выход) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,06 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,46 (т, $J=7,4$ Гц, 4H), 7,32 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,91 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO$) δ -60,74, -121,78;

МС ($ЭC^+$): 502,0 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (58b).

Соединение 58b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (58a) (110 мг, 0,219 ммоль) в ТГФ (1,3 мл), ацетонитриле (0,65 мл), используя 1н. раствор моногидрата гидроксида лития (0,658 мл, 0,658 ммоль) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой [колонок С18 (50 г), элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (58b) (87 мг, 84% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

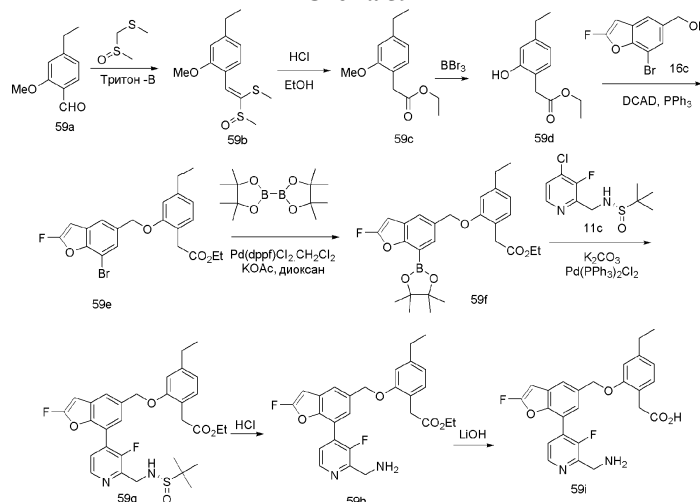
1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,69 (тт, $J=8,8$, 1,8 Гц, 2H), 7,58-7,34 (м, 4H), 7,34-7,22 (м, 1H), 7,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,68 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO$) δ -60,73, -118,39;

МС ($ЭC^+$): 474,0 (M+1);

Анализ, рассчитанный для $C_{25}H_{19}F_4NO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 56,88; H, 4,20; Cl, 6,72; N, 2,65; Найдено: C, 57,14; H, 3,93; Cl, 6,96; N, 2,78.

Схема 59



Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (59i).

Стадия 1: Получение (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (59b).

К раствору 4-этил-2-метоксибензальдегида (59a) (1,82 г, 11,08 ммоль; CAS # 142224-35-9) в ТГФ (20 мл) добавляли при комнатной температуре метил(метилсульфинилметил)сульфан (2,203 г, 17,73 ммоль), тритон-В (40% раствор в метаноле; 2,317 г, 5,54 ммоль) и нагревали при $70^\circ C$ в течение 16 ч. Полученный черный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2 (30 мл) и EtOAc (30 мл). После 30-минутного перемешивания два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенный органический экстракт промывали H_2O (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 (24 г), элюируя 0-40% EtOAc в гексане) с получением (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (59b) (2,66 г, 89% выход) в виде бледно-желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) 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 (кв., $J=7,6$ Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3H);

МС ($ЭC^+$): 271 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (59c).

К раствору (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (59b) (2,66 г,

9,84 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (12,30 мл, 49,2 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Охлажденный желтый раствор упаривали для удаления EtOH. Концентрат разбавляли насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и EtOAc (20 мл). После 30-минутного перемешивания два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический экстракт промывали H₂O (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂ (24 г), элюируя 0-2% EtOAc в гексане) с получением этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (59c) (1,61 г, 74% выход) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,58 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,22-1,13 (м, 6H);

МС (ЭС⁺): 245 (M+Na).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (59d).

Соединение 59d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 19, из этил 2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (59c) (1,61 г, 7,24 ммоль) в дихлорметане (15 мл), используя трибромид бора (14,49 мл, 14,49 ммоль; 1М раствор в ДХМ) и перемешивание при 0°C в течение 2 ч. Это дало после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюируя 0-10% EtOAc в гексане) продукт этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетат (59d) (472 мг, 2,266 ммоль, 31% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 2H), 1,15 (д.т., J=10,4, 7,3 Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 209 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59e).

Соединение 59e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (16с) (555 мг, 2,266 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (892 мг, 3,40 ммоль), этил 2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетат (59d) (472 мг, 2,266 ммоль) и раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1248 мг, 3,40 ммоль) в ДХМ (20 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель (24 г), элюируя 0-5% этилацетатом в смеси изомеров гексана) этил 2-(2-((7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (59e) (575 мг, 58% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,58 (кв., 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, ДМСО-d₆) δ -110,50;

МС (ЭС⁺): 435/437 (M+1).

Стадия 5: 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 (59f).

Соединение 59f 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 (59e) (350 мг, 0,804 ммоль), используя бис-(пинаколато)дибор (306 мг, 1,206 ммоль), ацетат калия (237 мг, 2,412 ммоль) и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (66 мг, 0,080 ммоль) в безводном диоксане (5 мл) в атмосфере азота и нагревание при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-5%] этил 2-(4-этил-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (59f) (326 мг, 84% выход) в виде непрозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 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 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,58 (кв., J=7,7 Гц, 2H), 1,19-1,13 (м, 15H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,75;

МС (ЭС⁺): 505,2 (M+Na).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59g).

Соединение 59g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 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 (59f) (185 мг, 0,384 ммоль) в диоксане (4 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11с) (112 мг, 0,422 ммоль), бис-(трифенилфосфин)-палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (26,9 мг, 0,038 ммоль), 3,3 М водный раствор K₂CO₃ (0,349 мл, 1,151 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 16 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя 0-3% метанола в ДХМ] этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (59g) (173 мг, 77% выход) в виде оранжевого масла.

МС (ЭС⁺): 585 (M+1).

Стадия 7: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59b).

К раствору этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59g) (173 мг, 0,296 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,222 мл, 0,888 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59h), который использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 481 (M+1).

Стадия 8: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (59i).

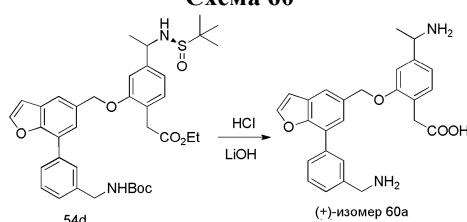
Соединение 59i получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (59h) (102 мг, 0,212 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя 2,0 М водный раствор LiOH (1,061 мл, 2,123 ммоль) и нагревание при 40°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (59i) (14 мг, 15% выход) HCl соль в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,64 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,54 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 7,84 (с, 1H), 7,80 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,58 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,22, -128,55;

МС (ЭС⁺): 453 (M+1), (ЭС⁻): 451 (M-1).

Схема 60



Получение (+)-2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (60a).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (54d) (350 мг, 0,528 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,264 мл, 1,056 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 2,0 М водным раствором LiOH (1,254 мл, 2,508 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли 3 М HCl (1 мл) и разбавляли EtOH (2 мл). Смесь очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой [EZ-PREP, колонка C18 (100 г), элюируя 0,1% водным раствором HCl в H₂O и MeCN 0-100%] с получением (+)-2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (60a) HCl соль (148 мг, 68,5% выход) в виде белого твердого вещества.

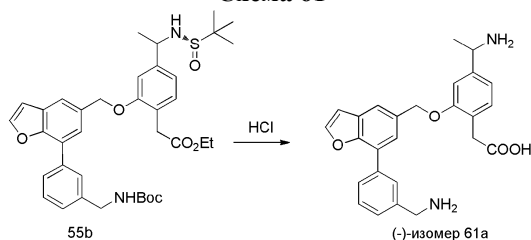
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94-8,32 (м, 6H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (д.т., J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,50 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,45-4,27 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,7 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 431 (M+1), (ЭС⁻): 429 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₆N₂O₄·2HCl·2,25H₂O: C, 57,41; H, 6,02; Cl, 13,04; N, 5,15; Найдено: C, 57,41; H, 5,84; Cl, 13,21; N, 5,31;

Угол оптического вращения [α]_D=+5,455 (с=0,11, MeOH).

Схема 61



Получение (-)-2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (61a).

К раствору этил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)этил)фенил)ацетата (55b) (307 мг, 0,463 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,232 мл, 0,926 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 2,0 М водный раствор LiOH (1,156 мл, 2,312 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли 3 М HCl (1 мл) и разбавляли EtOH (2 мл). Смесь очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой [EZ-PREP, колонка C18 (100 г), элюируя 0,1% водным раствором HCl в H₂O и MeCN 0-100%] с получением (-)-2-(4-(1-аминоэтил)-2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (61a) (199 мг, 100% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

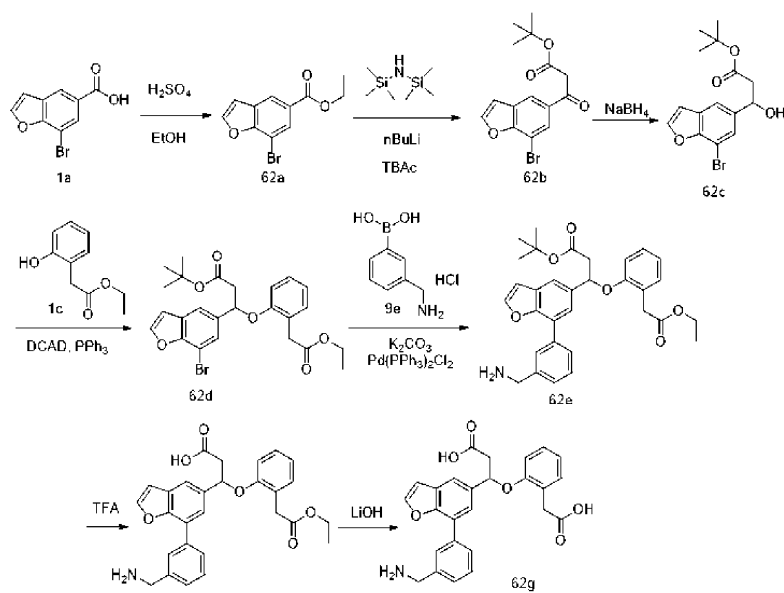
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 6H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (д.т., J=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,43-4,27 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,7 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 431 (M+1), (ЭС⁻): 429 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₆N₂O₄·2HCl·2,25H₂O: C, 57,41; H, 6,02; Cl, 13,04; N, 5,15; Найдено: C, 57,48; H, 5,90; Cl, 13,06; N, 5,14;

Угол оптического вращения [α]_D²⁰ = -1,6 (с=0,125, MeOH).

Схема 62



Получение 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(карбоксиметил)фенокси)пропановой кислоты (62g).

Стадия 1: Получение этил 7-бромбензофуран-5-карбоксилата (62a).

Соединение 62a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 51, из 7-бромбензофуран-5-карбоновой кислоты (1a) (5 г, 20,74 ммоль) в этаноле (60 мл), используя H₂SO₄ (1,11 мл, 20,74 ммоль) и нагревание при 90°C в течение 5 ч. Это дало после обработки этил 7-бромбензофуран-5-карбоксилат (62a) (5 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,34 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 268,90 & 270,90 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-оксoproпаноата (62b).

К 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (1,87 мл, 8,92 ммоль) при 0°C по каплям добавляли n-BuLi (3,57 мл, 8,92 ммоль), перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли через шприц в раствор этил 7-бромбензофуран-5-карбоксилата (62a) (1 г, 3,72 ммоль) и трет-бутилацетата (0,552 мл, 4,09 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -10°C до 0°C в течение 45 мин, выливали в воду со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, 1 М HCl, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в гексане 0-50%] с получением трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-оксoproпаноата (62b) (1,1 г, 87% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 1,38 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 360,90 и 362,90 (M+Na).

Стадия 3: Получение трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-гидроксипропаноата (62с).

Соединение 62с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-оксопропаноата (62b) (0,2 г, 0,59 ммоль) в этаноле (10 мл), используя боргидрид натрия (0,03 г, 0,88 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в гексане 0-50%] трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-гидроксипропаноат (62с) (0,15 г, 75% выход) в виде белого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,61 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,07-4,91 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 363,00 и 365,00 (M+Na).

Стадия 4: Получение трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноата (62d).

Соединение 62d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-гидроксипропаноата (62с) (260 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (400 мг, 1,524 ммоль) и этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (165 мг, 0,91 ммоль), раствор бис-(4-хлорбензил)азодикарбоксилата (DCAD) (560 мг, 1,52 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-30%)] трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноат (62d) (0,3 г, 78% выход) в виде белого масла.

МС (ЭС⁺): 525,10 и 527,10 (M+Na); МС (ЭС⁻): 501,00 и 503,00 (M-1).

Стадия 5: Получение трет-бутил 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноата (62е).

Соединение 62е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из трет-бутил 3-(7-бромбензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноата (62d) (0,3 г, 0,60 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (0,22 г, 1,19 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,06 г, 0,09 ммоль), раствор К₂СО₃ (0,25 г, 1,79 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание при 90°C в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [(силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%)] трет-бутил 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноат (62е) (45 мг, 14% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС⁺): 530,30 (M+1).

Стадия 6: Получение 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропановой кислоты (62f).

К раствору трет-бутил 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропаноата (62е) (45 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,13 мл, 1,70 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [(силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%)] с получением 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропановой кислоты (62f) (40,2 мг, 100% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС⁺): 474,20 (M+1).

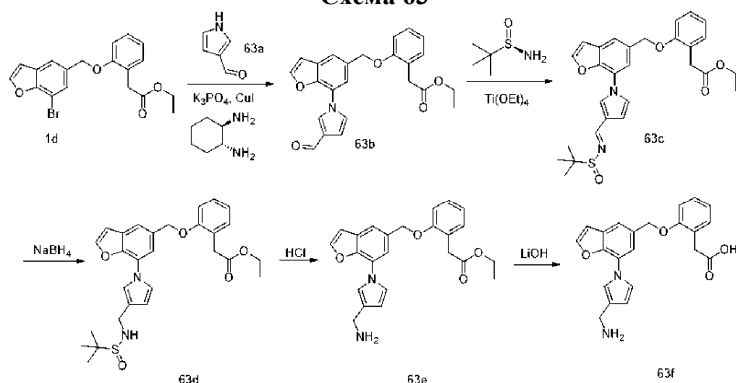
Стадия 7: Получение 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(карбоксиметил)фенокси)пропановой кислоты (62g).

Соединение 62g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)пропановой кислоты (62f) (40 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (4 мл), метанола (4 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (28,4 мг, 0,68 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание в течение 15 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18, элюируя 0,1% водн. HCl в воде и ацетонитриле 0-100%] 3-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)-3-(2-(карбоксиметил)фенокси)пропановой кислоты (62g) (5 мг, 13% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,29 (с, 2H, обмениваются с D₂O), 8,26 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,65-7,47 (м, 3H), 7,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 2H), 6,87-6,75 (м, 2H), 5,95-5,68 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,70-3,49 (м, 2H), 2,98-2,81 (м, 2H);

МС (ЭС⁺): 446,15 (M+1); МС (ЭС⁻): 444,10 (M-1).

Схема 63



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (63f).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(3-формил-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63b).

К перемешиваемому раствору 1H-пиррол-3-карбальдегида (63a) (0,212 г, 2,227 ммоль) и этил 2-(2-(7-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1d) (1,3 г, 3,34 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли K_3PO_4 (1,418 г, 6,68 ммоль), йодид меди(I) (0,424 г, 2,227 ммоль), (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (0,267 мл, 2,227 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-50%] с получением этил 2-(2-((7-(3-формил-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63b) (259 мг, 29% выход) в виде белого масла.

МС ($ЭС^+$): 426,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63c).

Соединение 63c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-формил-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63b) (259 мг, 0,642 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (156 мг, 1,284 ммоль), тетраэтоксититан (0,269 мл, 1,284 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 20%] этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (63c) (319 мг, 98% выход) в виде коричневого сиропа.

МС ($ЭС^+$): 507,2 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63d).

Соединение 63d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из этил 2-(2-((7-(3-((трет-бутилсульфинил)имино)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63c) (402 мг, 0,794 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воды (1 мл), используя боргидрид натрия (90 мг, 2,381 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (25 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 100%] этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (63d) (55 мг, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

МС ($ЭС^+$): 531,2 (M+Na).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63e).

Соединение 63e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63d) (55 мг, 0,108 ммоль) в ТГФ (1 мл), используя 2M раствор HCl (0,162 мл, 0,324 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63e) (43 мг) и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС ($ЭС^+$): 427,20 (M+Na).

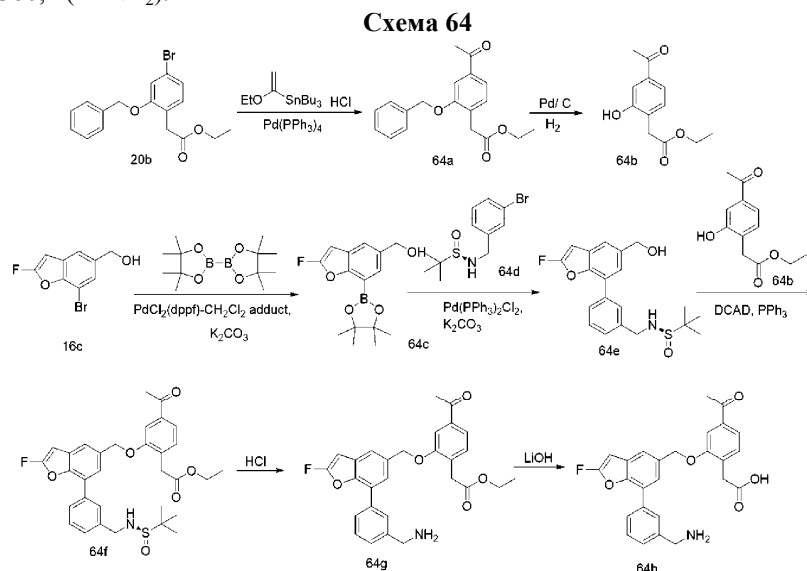
Стадия 5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (63f).

Соединение 63f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (63e) (43 мг,

0,106 ммоль) в ТГФ (50 мл), метанола (5 мл) и воды (5 мл), используя моногидрат гидроксида лития (10,18 мг, 0,425 ммоль) и перемешивание в течение 10 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)-1H-пиррол-1-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (63f) (3 мг, 8% выход) HCl соль в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,53 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,97 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,67 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 360,1 (M-NH $_2$).



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (64h).

Стадия 1: Получение этил 2-(4-ацетил-2-(бензилокси)фенил)ацетата (64a).

Соединение 64a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 12, из этил 2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (20b) (12,5 г, 35,8 ммоль) в толуоле (120 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (15,94 мл, 44,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,14 г, 3,58 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (220 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 30%] этил 2-(4-ацетил-2-(бензилокси)фенил)ацетат (64a) (7,76 г, 69% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС (ЭС^+): 313,10 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетата (64b).

Соединение 64b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 20, из этил 2-(4-ацетил-2-(бензилокси)фенил)ацетата (64a) (7,6 г, 24,33 ммоль) в этилацетате (150 мл), используя Pd/C (2,071 г, 1,946 ммоль) и гидрированием с использованием баллона в течение 4 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 35%] этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетат (64b) (3,70 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSCO}-d_6$) δ 9,94 (с, 1H), 7,40 (дд, $J=7,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,07 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 3: Получение (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (64c).

Соединение 64c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 1, из (7-бром-2-фторбензофуран-5-ил)метанола (16c) (1,00 г, 4,08 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя бис-(пинаколато)дибор (1,554 г, 6,12 ммоль), ацетат калия (1,202 г, 12,24 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,333 г, 0,408 ммоль) и нагревание при 90°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане 0-35%] (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанол (64c) (1,16 г, 97% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSCO}-d_6$) δ 7,63 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,26 (кв., $J=6,0$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,34 (с, 12H).

Стадия 4: Получение N-(3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (64e).

Соединение 64e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (64c) (1 г, 3,42 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (R)-N-(3-бромбензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (64d) (0,994 г, 3,42 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,360 г, 0,514 ммоль), K₂CO₃ (1,419 г, 10,27 ммоль) в воде (2,5 мл) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана] N-(3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (64e) (598 мг, 46,5% выход) в виде бледно-желтого масла.

МС (ЭС⁺): 376,10 (M+1).

Стадия 5: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (64f).

Соединение 64f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-(3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (64e) (450 мг, 1,199 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (472 мг, 1,798 ммоль), этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетат (64b) (266 мг, 1,199 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 660 мг, 1,798 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (64f) (490 мг, 0,845 ммоль, 70,5% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67-7,47 (м, 5H), 7,42 (т, J=8,1 Гц, 2H), 6,47 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,88 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,36-4,22 (м, 2H), 3,94 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 580,20 (M+1).

Стадия 6: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (64g).

Соединение 64g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (64f) (470 мг, 0,811 ммоль) в ТГФ (35 мл), используя 3 M водный раствор HCl (0,811 мл, 2,432 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (64g), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС⁺): 476,20 (M+1).

Стадия 7: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (64h).

Соединение 64h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (64g) (190 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (3 мл), ацетонитрила (1,5 мл) и воды (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития (28,7 мг, 1,2 ммоль) и перемешивание в течение 14 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонок C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (64h) (58 мг, 32% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

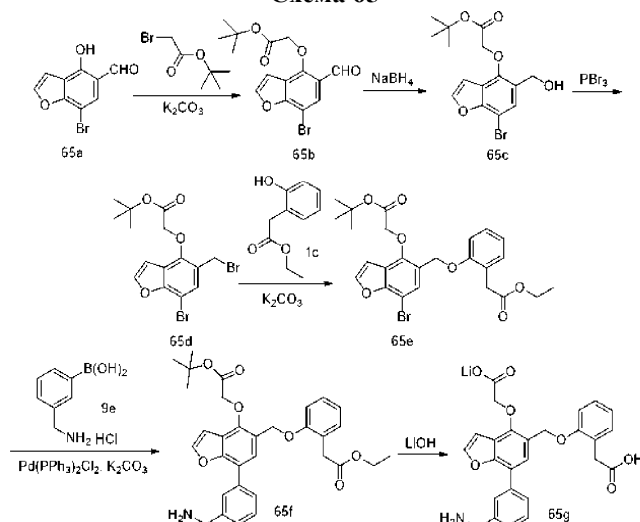
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,86 (д.т., J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 4H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,46 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,57 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,49;

МС (ЭС⁺): 448,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₂FNO₅·HCl·1,25H₂O: C, 61,66; H, 5,08; Cl, 7,00; N, 2,77; Найдено: C, 61,82; H, 5,06; Cl, 6,74; N, 2,77.

Схема 65



Получение литий 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65g).

Стадия 1: Получение трет-бутил 2-((7-бром-5-формилбензофуран-4-ил)окси)ацетата (65b).

Соединение 65b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (277 мг, 1,149 ммоль; CAS # 2173203-52-4) в ацетоне (6 мл), используя трет-бутил 2-бромацетат (448 мг, 2,298 ммоль), K_2CO_3 (476 мг, 3,45 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-100%] трет-бутил 2-((7-бром-5-формилбензофуран-4-ил)окси)ацетат (65b) (377 мг, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 2: Получение трет-бутил 2-((7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65c).

Соединение 65c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из трет-бутил 2-((7-бром-5-формилбензофуран-4-ил)окси)ацетата (65b) (375 мг, 1,056 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл), используя боргидрид натрия (80 мг, 2,11 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] трет-бутил 2-((7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65c) (321 мг, 85% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,20 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,65 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 3: Получение трет-бутил 2-((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65d).

К раствору трет-бутил 2-((7-бром-5-(гидроксиметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65c) (319 мг, 0,893 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (8 мл) по каплям добавляли PBr_3 (0,101 мл, 1,072 ммоль) при 0°C и давали нагреться до комнатной температуры в течение 180 мин. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и осторожно гасили водой. Органический слой отделяли, промывали водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 2-((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65d) (352 мг, 94% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) смесь ротамеров δ 8,13 (т, J=2,5 Гц, 1H), 7,67 и 7,57 (с, 1H), 7,28 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,12 и 4,98 (2с, 1H), 4,91 (д, J=17,6 Гц, 2H), 1,41 (2с, 9H).

Стадия 4: Получение трет-бутил 2-((7-бром-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65e).

Соединение 65e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из трет-бутил 2-((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65d) (0,35 г, 0,833 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (0,3 г, 1,666 ммоль) и карбонат калия (461 мг, 3,33 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 48 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом и смесью изомеров гексана 0-50%] трет-бутил 2-((7-бром-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетат (65e) (206 мг, 48% выход) в виде бледно-желтого масла.

МС ($ЭС^+$): 541,1 и 543,1 (M+Na).

Стадия 5: Получение трет-бутил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65f).

Соединение 65f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из

трет-бутил 2-((7-бром-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65e) (203 мг, 0,391 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (110 мг, 0,586 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (41,2 мг, 0,059 ммоль), раствор K_2CO_3 (162 мг, 1,173 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-90%] трет-бутил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетат (65f) (134 мг, 63% выход) в виде желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,31-7,18 (м, 3H), 7,13 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 3,94-3,77 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС ($ЭC^+$): 546,3 (M+1).

Стадия 6: Получение литий 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65g).

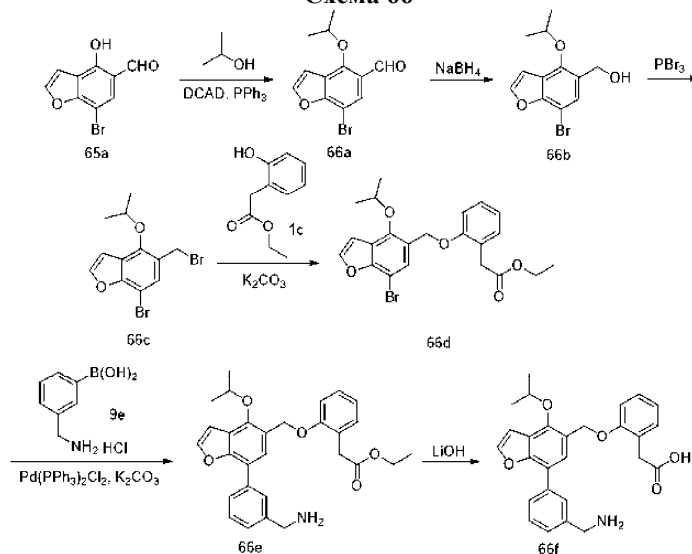
Соединение 65g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из трет-бутил 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65f) (131 мг, 0,240 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (50,4 мг, 1,2 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] литий 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-4-ил)окси)ацетата (65g) (73 мг, 66% выход) соль лития в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 8,04-7,89 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,38 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,29-7,12 (м, 2H), 7,12-6,88 (м, 3H), 6,76 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,41 (с, 2H);

МС ($ЭC^+$): 462,2 (M+1); ($ЭC^-$): 460,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $C_{26}H_{22}LiNO_7 \cdot 0,1HCl \cdot 2,25H_2O$: C, 61,04; H, 5,24; N, 2,74; Cl, 0,69; Найдено: C, 60,98; H, 4,98; N, 2,74; Cl, 0,64.

Схема 66



Получение 2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (66f).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-карбальдегида (66a).

Соединение 66a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (159 мг, 0,660 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя пропан-2-ол (79 мг, 1,319 ммоль), трифенилфосфин (346 мг, 1,319 ммоль), раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 484 мг, 1,319 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-50%] 7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-карбальдегид (66a) (48 мг, 26% выход) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,33 (с, 1H), 8,26 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,43 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,05-4,78 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,1$ Гц, 6H).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метанола (66b).

Соединение 66b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-карбальдегида (66a) (318 мг, 1,123 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя боргидрид натрия (127 мг, 3,37 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение

30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] (7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метанол (66b) (289 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,19 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,27 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Стадия 3: Получение 7-бром-5-(бромметил)-4-изопропоксибензофурана (66с).

Соединение 66с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 65, из (7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метанола (66b) (198 мг, 0,694 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (8 мл), используя PBr_3 (0,068 мл, 0,724 ммоль). Это дало после обработки 7-бром-5-(бромметил)-4-изопропоксибензофуран (66с) (239 мг, 99% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,88 (п, J=6,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 1,34 (д, J=6,1 Гц, 6H).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66d).

Соединение 66d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)-4-изопропоксибензофурана (66с) (237 мг, 0,681 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (245 мг, 1,362 ммоль), карбонат калия (376 мг, 2,72 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. с последующим нагреванием до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (66d) (194 мг, 64% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98-6,85 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,70 (п, J=6,1 Гц, 1H), 4,00 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,29 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66е).

Соединение 66е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-бром-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66d) (95 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (48,1 мг, 0,319 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (22,36 мг, 0,032 ммоль), раствор K_2CO_3 (88 мг, 0,637 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (66е) (91 мг, 90% выход) в виде темного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,21 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,70 (п, J=6,1 Гц, 1H), 3,90-3,82 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H).

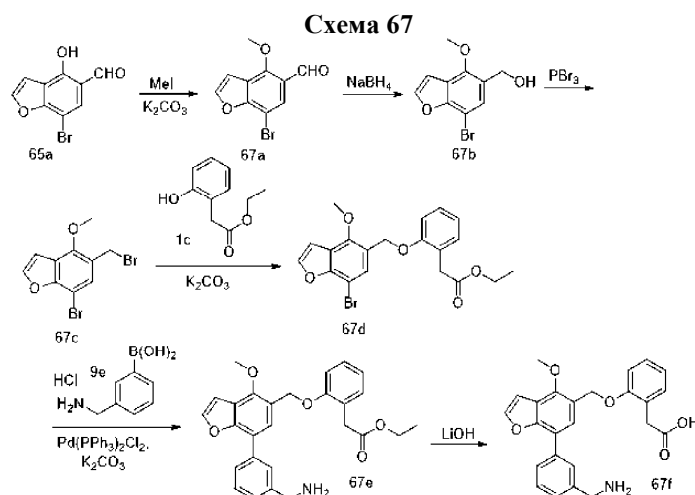
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (66f).

Соединение 66f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (66е) (89 мг, 0,188 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (27 мг, 0,643 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивание при к.т. в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-изопропоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (66f) (52 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (с, 1H), 8,11-7,97 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,02 (м, 3H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,79 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,75-4,65 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 1,37 (д, J=6,0 Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 446,2 (M+1); (ЭС⁻): 444,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: С, 70,65; Н, 6,26; N, 3,05; Найдено: С, 70,63; Н, 6,45; N, 3,08.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (67f).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-метоксибензофуран-5-карбальдегида (67a).

Соединение 67a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (249 мг, 1,033 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя метилиодид (0,388 мл, 6,20 ммоль), K_2CO_3 (428 мг, 3,10 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 16 ч. Это дало после обработки 7-бром-4-метоксибензофуран-5-карбальдегид (67a) (260 мг, 99% выход) в виде бело-желтого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 (с, 1H), 8,24 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,27 (с, 3H);

МС ($ЭС^+$): 255,0, 257,0 (M+H).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метанола (67b).

Соединение 67b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-метоксибензофуран-5-карбальдегида (67a) (258 мг, 1,012 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл), используя боргидрид натрия (115 мг, 3,03 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] (7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метанол (67b) (236 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,17 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 7-бром-5-(бромметил)-4-метоксибензофуран (67c).

Соединение 67c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 65, из (7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метанола (67b) (232 мг, 0,902 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (8 мл), используя PBr_3 (0,102 мл, 1,083 ммоль). Это дало после обработки 7-бром-5-(бромметил)-4-метоксибензофуран (67c) (289 мг, 100% выход) в виде белых кристаллов.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,17 (с, 3H).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67d).

Соединение 67d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)-4-метоксибензофурана (67c) (288 мг, 0,900 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (324 мг, 1,800 ммоль), карбонат калия (498 мг, 3,60 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя этилацетатом и смесь изомеров гексана 0-50%] этил 2-(2-((7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (67d) (271 мг, 72% выход) в виде желтого масла.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,05 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,93 (т.д., $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,06 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67e).

Соединение 67e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-бром-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67d) (135 мг, 0,322 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (91 мг, 0,483 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (33,9 мг, 0,048 ммоль), раствор K_2CO_3 (134 мг, 0,966 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использо-

ванием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (67e) (110 мг, 77% выход) в виде темного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,14 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,91-3,79 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 0,91 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 466,2 (M+H).

Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (67f).

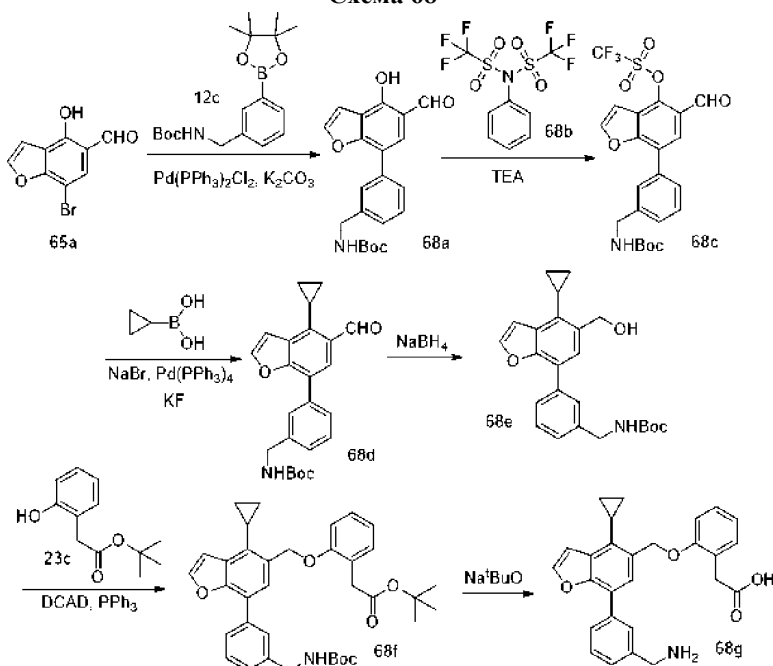
Соединение 67f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (67e) (108 мг, 0,242 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (40,7 мг, 0,970 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-метоксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (67f) (54 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21-8,14 (м, 1H), 8,05 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,15 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,39 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 418,2 (M+1); (ЭС^-): 416,1 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot 0,25\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 68,94; Н, 5,61; N, 3,22; Cl, 2,03; Найдено: С, 69,09; Н, 5,74; N, 3,28; Cl, 1,98.

Схема 68



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (68g).

Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(5-формил-4-гидроксибензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68a).

Соединение 68a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (1,86 г, 7,72 ммоль) в диоксане (9 мл), используя трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (12c) (3,60 г, 10,80 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,812 г, 1,157 ммоль), раствор K_2CO_3 (3,20 г, 23,15 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] трет-бутил 3-(5-формил-4-гидроксибензофуран-7-ил)бензилкарбамат (68a) (2,21 г, 6,02 ммоль, 78% выход) в виде желтого масла.

МС (ЭС^+): 390,1 (M+Na).

Стадия 2: Получение 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-формилбензофуран-4-ил трифторметансульфонат (68c).

К раствору трет-бутил 3-(5-формил-4-гидроксибензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68a) (982 мг, 2,67 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)-

метансульфонамид (68b) (974 мг, 2,67 ммоль; CAS # 37595-74-7), триэтиламин (0,745 мл, 5,35 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-60%] с получением 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-формилбензофуран-4-ил трифторметансульфоната (68c) (815 мг, 61% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,25 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 3: Получение трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-формилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68d).

К смеси трифторметансульфоната 7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-формилбензофуран-4-ила (68c) (155 мг, 0,310 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (32,0 мг, 0,372 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (17,93 мг, 0,016 ммоль), фторида калия (59,5 мг, 1,024 ммоль) и бромида натрия (31,9 мг, 0,310 ммоль) добавляли толуол (6 мл), затем одну каплю воды и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали, используя [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-40%] с получением трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-формилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68d) (99 мг, 81% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,50 (кв., J=7,7, 6,7 Гц, 2H), 7,37-7,23 (м, 2H), 4,23 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,62-2,54 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,28-1,19 (м, 2H), 0,93-0,81 (м, 2H).

Стадия 4: Получение трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68e).

Соединение 68e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-формилбензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68d) (267 мг, 0,682 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя боргидрид натрия (77 мг, 2,046 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-70%] трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (68e) (196 мг, 73% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,15 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,83 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,06 (т, J=5,6 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,12-0,98 (м, 2H), 0,81-0,61 (м, 2H).

Стадия 5: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68f).

Соединение 68f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(4-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (68e) (192 мг, 0,488 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23с) (152 мг, 0,732 ммоль), трифенилфосфин (192 мг, 0,732 ммоль), раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 269 мг, 0,732 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-50%] трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68f) (178 мг, 63% выход) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,34-7,23 (м, 2H), 7,23-7,12 (м, 3H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,21 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,27-2,09 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,12 (с, 9H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,82-0,75 (м, 2H).

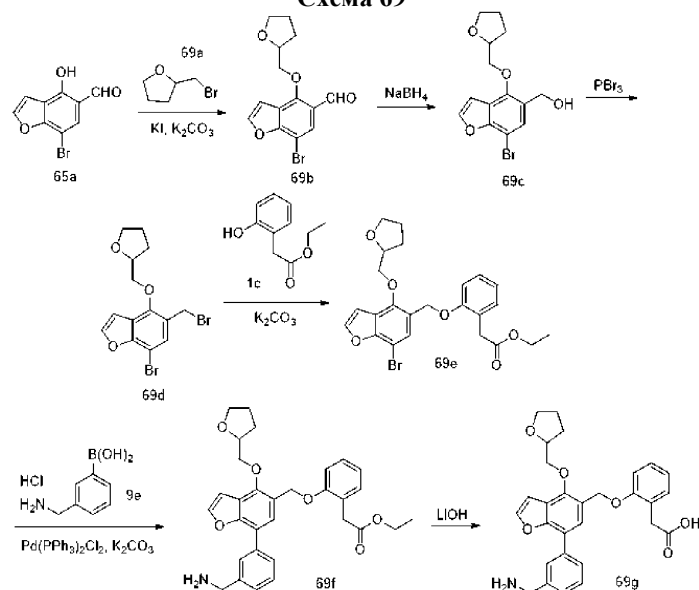
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (68g).

К раствору трет-бутил 2-(2-((7-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (68f) (65 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (121 мг, 1,259 ммоль), воду (14 мг, 0,777 ммоль) и смесь нагревали при 67°C в течение 66 ч. Растворитель удаляли в вакууме, полученный остаток растворяли в воде и очищали, используя колоночную хроматографию с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] с получением 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-циклопропилбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (68g) (26 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,46 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,06 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,82 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,23-2,06 (м, 1H), 1,19-1,04 (м, 2H), 0,85-0,64 (м, 2H);

МС (ЭС^+): 428,2 (M+1); (ЭС^-): 426,2 (M-1).

Схема 69



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69g).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-карбальдегида (69b).

Соединение 69b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-4-гидроксибензофурфан-5-карбальдегида (65a) (254 мг, 1,054 ммоль) в ДМФА (6 мл), используя 2-(бромметил)тетрагидрофурфан (69a) (522 мг, 3,16 ммоль; CAS # 1192-30-9), йодид калия (175 мг, 1,054 ммоль), K₂CO₃ (437 мг, 3,16 ммоль) и перемешивание при 60°C в течение 40 ч. Это дало после обработки 7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-карбальдегид (69b) (317 мг, 93% выход) в виде желтого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 325,0, 327,0 (M+1).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метанола (69c).

Соединение 69c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-карбальдегида (69b) (317 мг, 0,975 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл), используя боргидрид натрия (111 мг, 2,92 ммоль) и перемешивание при к.т. в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане 0-90%] (7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метанол (69c) (270 мг, 85% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,59 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,29-4,19 (м, 1H), 4,19-4,09 (м, 2H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,75-3,63 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 1H).

Стадия 3: Получение 7-бром-5-(бромметил)-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфана (69d).

Соединение 69d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 65, из (7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метанола (69c) (268 мг, 0,819 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (8 мл), используя PBr₃ (0,093 мл, 0,983 ммоль). Это дало после обработки 7-бром-5-(бромметил)-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфана (69d) (320 мг) в виде бесцветного масла, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метокси)фенил)ацетата (69e).

Соединение 69e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(бромметил)-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфана (69d) (320 мг, 0,820 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1c) (296 мг, 1,641 ммоль), карбонат калия (454 мг, 3,28 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя этилацетатом и смесью изомеров гексана 0-80%] этил 2-(2-((7-бром-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метокси)фенил)ацетата (69e) (283 мг, 71% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=7,9, 6,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 4,26-4,12 (м, 2H), 3,99 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,81-3,63 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,76-1,61 (м, 1H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофурфан-2-ил)метокси)бензофурфан-5-ил)метокси)фенил)ацетата (69f).

Соединение 69f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-бром-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (69e) (140 мг, 0,286 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (80 мг, 0,429 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (30,1 мг, 0,043 ммоль), раствор K_2CO_3 (119 мг, 0,858 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-70%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (69f) (123 мг, 83% выход) в виде темного масла.

МС ($ЭС^+$): 516,2 (M+1).

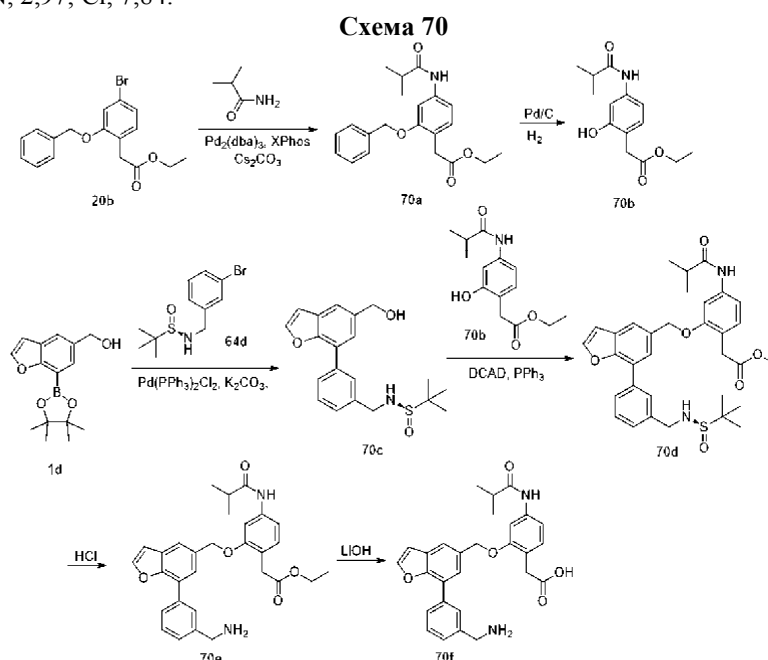
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69g).

Соединение 69g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (69f) (123 мг, 0,239 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (40,0 мг, 0,954 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (69g) (61 мг, 52% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,21 (с, J=1,9 Гц, 1H), 8,15-7,99 (м, 2H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84-6,74 (м, 1H), 5,42-5,26 (м, 2H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,49-3,27 (м, 2H), 2,15-1,65 (м, 4H);

МС ($ЭС^+$): 488,2 (M+1); ($ЭС^-$): 486,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $C_{26}H_{21}NO_5 \cdot 1,05HCl \cdot 1,1H_2O$: C, 64,31; H, 5,03; N, 2,88; Cl, 7,67; Найдено: C, 64,24; H, 4,96; N, 2,97; Cl, 7,84.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)уксусной кислоты (70f).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-(бензилокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70a).

Соединение 70a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 Схемы 19, из этил 2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (20b) (1,5 г, 4,30 ммоль) в толуоле (100 мл), используя изобутирамид (0,374 г, 4,30 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,197 г, 0,215 ммоль), XPhos (0,205 г, 0,430 ммоль), карбонат цезия (1,399 г, 4,30 ммоль) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 19 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в н-гептане 0-25%] этил 2-(2-(бензилокси)-4-изобутирамидофенил)ацетат (70a) (519 мг, 34% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,83 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,46-7,29 (м, 5H), 7,10 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,99 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,65-2,53 (м, 1H), 1,13-1,06 (м, 9H).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-гидрокси-4-изобутирамидофенил)ацетата (70b).

Соединение 70b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 20, из этил 2-(2-(бензилокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70a) (500 мг, 1,407 ммоль) в этилацетате (40 мл), ис-

пользуя Pd/C (120 мг, 0,113 ммоль) и гидрирование, используя баллон в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-40%] этил 2-(2-гидрокси-4-изобутирамидофенил)-ацетат (70b) (297 мг, 80% выход);

МС (ЭС⁺): 266,10 (M+1).

Стадия 3: Получение N-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (70c).

Соединение 70c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (1d) (4 г, 14,59 ммоль) в диоксане (80 мл), используя (R)-N-(3-бромбензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (64d) (4,23 г, 14,59 ммоль), карбонат калия (6,05 г, 43,8 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,536 г, 2,189 ммоль) и нагревание при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (220 г), элюируя EtOAc/MeOH в гексане 0-60%] N-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (70c) (1,81 г, 35% выход) в виде вязкого белого твердого вещества.

МС (ЭС⁺): 380,10 (M+Na).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70d).

Соединение 70d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (70c) (364 мг, 1,018 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (400 мг, 1,527 ммоль), этил 2-(2-гидрокси-4-изобутирамидофенил)ацетат (70b) (270 мг, 1,018 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 561 мг, 1,527 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана], а затем [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетат (70d) (259 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества

МС (ЭС⁺): 605,30 (M+1).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70e).

Соединение 70e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70d) (250 мг, 0,413 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя 3 М водный раствор HCl (0,413 мл, 1,24 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетат (70e) и его использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС⁺): 501,25 (M+1).

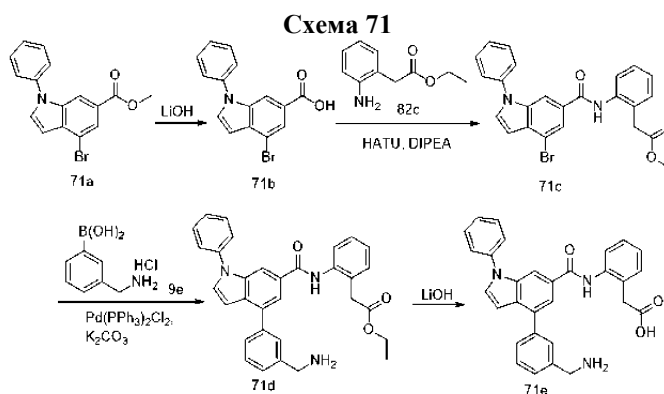
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)уксусной кислоты (70f).

Соединение 70f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)ацетата (70e) (207 мг, 0,413 ммоль) в ТГФ (5 мл), ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (106 мг, 2,478 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-изобутирамидофенил)уксусной кислоты (70f) (91 мг, 47% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 9,94 (с, 1H), 8,43 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,96 (д.т., J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 3H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,27-4,00 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,69-2,53 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ЭС⁺): 473,2 (M+1); (ЭС⁻): 471,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₈H₂₈N₂O₅·HCl·1,5H₂O: C, 62,74; H, 6,02; Cl, 6,61; N, 5,23; Найдено: C, 62,77; H, 6,07; Cl, 6,31; N, 5,17.



Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (71e).

Стадия 1: Получение 4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (71b).

Соединение 71b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из метил 4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксилата (71a) (1 г, 3,03 ммоль; CAS # 2378274-35-0) в ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (0,435 г, 18,17 ммоль) в воде (10 мл) и перемешивание в течение 14 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки 4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоновую кислоту (71b) (922 мг, 96% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭС^+): 316,0 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-(4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (71c).

Соединение 71c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 82, из 4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты (71b) (900 мг, 2,85 ммоль) в ДМФА (25 мл), используя этил 2-(2-аминофенил)ацетат (82c) (561 мг, 3,13 ммоль), HATU (2165 мг, 5,69 ммоль), DIPEA (2,479 мл, 14,23 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-25%] этил 2-(2-(4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетат (71c) (820 мг, 60% выход) в виде вязкой коричневой смолы.

МС (ЭС^+): 477,10 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)-фенил)ацетата (71d).

Соединение 71d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-(4-бром-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (71c) (800 мг, 1,676 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (471 мг, 2,51 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (235 мг, 0,335 ммоль), раствор карбоната калия (695 мг, 5,03 ммоль) в воде (1,8 мл) и перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-10%] этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетат (71d) (204 мг, 24% выход) в виде прозрачного масла.

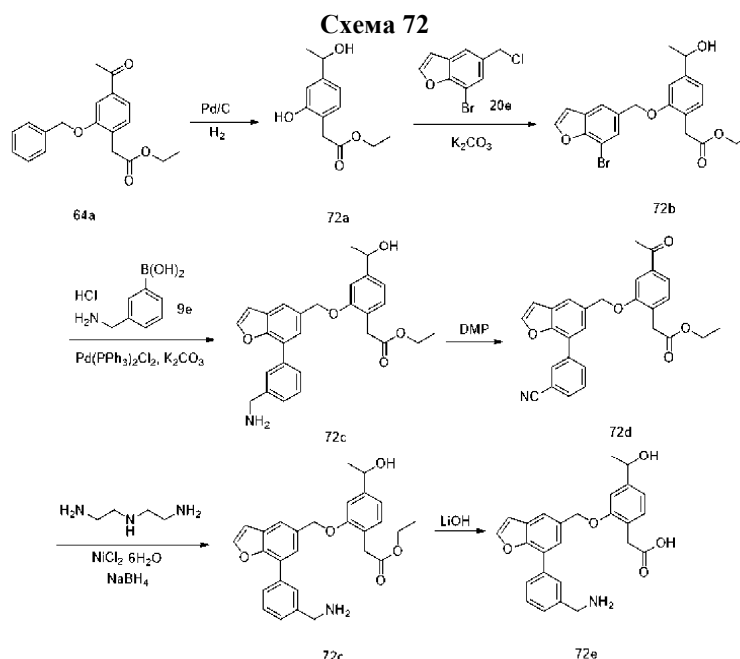
МС (ЭС^+): 504,30 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)-уксусной кислоты (71e).

Соединение 71e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)ацетата (71d) (190 мг, 0,377 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метанола (5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (54,2 мг, 2,264 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(2-(4-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индол-6-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (71e) (92 мг, 51% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСO- d_6) δ 12,28 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 10,23 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,47 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,20 (с, 1H), 8,04-7,88 (м, 3H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,67-7,61 (м, 2H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,39-7,26 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,01 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,67 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 476,2 (M+1); (ЭС^-): 474,2 (M-1).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)-уксусной кислоты (72e).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-гидрокси-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72a).

Соединение 72a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 20, из этил 2-(4-ацетил-2-(бензилокси)фенил)ацетата (64a) (4,3 г, 13,77 ммоль) в этилацетате (100 мл), используя Pd/C (1,172 г, 1,101 ммоль) и гидрирование с использованием баллона в течение 4 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана от 0 до 25%] этил 2-(2-гидрокси-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72a) (2,05 г, 66% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (с, 1H), 7,00 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=7,7, 1,6$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,21-1,12 (м, 3H);

МС (ЭС^+): 247,05 (M+Na).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72b).

Соединение 72b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(хлорметил)бензофурана (20e) (2,189 г, 8,92 ммоль) в ДМФА (50 мл), используя этил 2-(2-гидрокси-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетат (72a) (2,00 г, 8,92 ммоль), K_2CO_3 (3,70 г, 26,8 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане 0-20%] этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетат (72b) (1,95 г, 51% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,08 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 5,19-5,14 (м, 3H), 4,75-4,62 (м, 1H), 4,00 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,07 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 455,90 (M+Na).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72c).

Соединение 72c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-бромбензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72b) (1,85 г, 4,27 ммоль) в диоксане (50 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенил бороновой кислоты (9e) (0,967 г, 6,40 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (0,450 г, 0,640 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,770 г, 12,81 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-10%], а затем [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-10%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетат (72c) (1,07 г, 55% выход) в виде вязкого белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,60 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,05 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,70 (кв., $J=6,4$ Гц, 1H), 3,91 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,32 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,98 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 460,20 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (72d).

Соединение 72d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72с) (1,05 г, 2,285 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя Периодинан Десса-Мартина (2,040 г, 4,57 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 20 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-50%] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (72d) (353 мг, 34% выход);

МС (ЭС⁺): 476,15 (M+Na).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72с).

Соединение 72с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 26, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-цианофенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (72d) (320 мг, 0,706 ммоль) в метаноле (25 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (41,9 мг, 0,176 ммоль), боргидрид натрия (160 мг, 4,23 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (0,152 мл, 1,411 ммоль) для останковки реакции. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 10%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетат (72с) (109 мг, 34% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,75-4,63 (м, 1H), 3,91 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,32 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 460,20 (M+1).

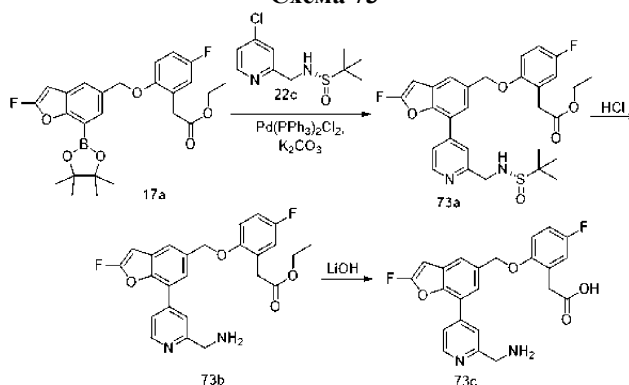
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)уксусной кислоты (72е).

Соединение 72е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)ацетата (72с) (95 мг, 0,207 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метанола (5 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (53,1 мг, 1,240 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)-4-(1-гидроксиэтил)фенил)уксусной кислоты (72е) (25 мг, 28% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,21 (с, 1H, обмениваются с D₂O), 8,42 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,94 (д.т., J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,17-7,10 (м, 2H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,18 (д, J=4,2 Гц, 1H, обмениваются с D₂O), 4,76-4,62 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 432,2 (M+1).

Схема 73



Получение 2-(2-((7-(2-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (73с).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (73а).

Соединение 73а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(5-фтор-2-((2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (17а) (300 мг, 0,635 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-

метилпропан-2-сульфинамид (22с) (188 мг, 0,762 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (66,9 мг, 0,095 ммоль), K₂CO₃ (263 мг, 1,906 ммоль) в воде (1,5 мл) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] (S)-этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (73а) (84 мг, 24% выход);

МС (ЭС⁺): 557,20 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (73b).

Соединение 73b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (73а) (75 мг, 0,135 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 3 М водный раствор HCl (0,135 мл, 0,404 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-25%] этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (73b) (33 мг, 54% выход);

МС (ЭС⁺): 453,10 (M+1).

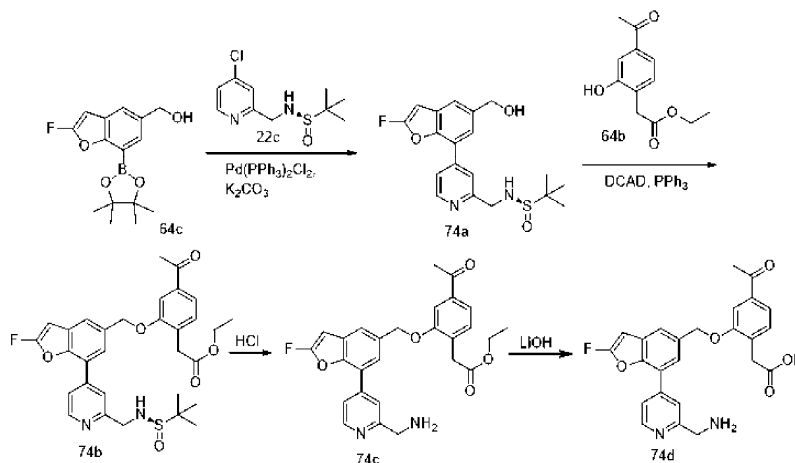
Стадия 3: Получение 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (73с).

Соединение 73с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (73b) (30 мг, 0,066 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитрила (0,5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (4,76 мг, 0,199 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (73с) (22 мг, 78% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 4H, обмениваются с D₂O), 7,98 (с, 1H), 7,90 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,50 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,62 (с, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,11, -123,97;

МС (ЭС⁺): 425,15 (M+1).

Схема 74



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (74d).

Стадия 1: Получение N-((4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (74а).

Соединение 74а получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (64с) (500 мг, 1,712 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (22с) (422 мг, 1,712 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (180 мг, 0,257 ммоль), K₂CO₃ (710 мг, 5,14 ммоль) в воде (2 мл) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] N-((4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (74а) (405 мг, 63% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,71 (дд, J=5,1, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,01 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,36 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,46-4,23 (м, 2H), 1,19 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 377,10 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74b).

Соединение 74b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-((4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (74a) (380 мг, 1,009 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (397 мг, 1,514 ммоль), этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетат (64b) (224 мг, 1,009 ммоль) раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 556 мг, 1,514 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (74b) (489 мг, 83% выход) в виде вязкого белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,99 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,50-4,24 (м, 2H), 3,93 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,18 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 581,20 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74с).

Соединение 74с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74b) (460 мг, 0,792 ммоль) в ТГФ (35 мл), используя 3 М водный раствор HCl (0,792 мл, 2,377 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74с), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 477,20 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (74d).

Соединение 74d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (74с) (из стадии 3 выше, 0,792 ммоль) в ТГФ (6 мл) и ацетонитрила (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (56,9 мг, 2,376 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (74d) (109 мг, 31% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

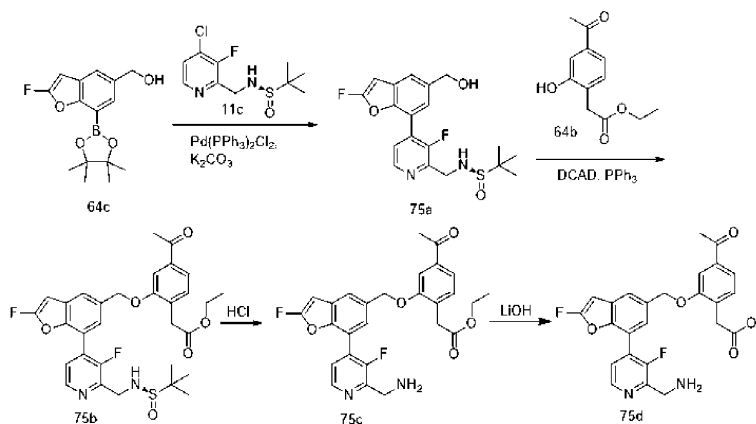
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,00 (с, 1H), 7,91 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 2H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,38-4,22 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,57 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,09;

МС (ЭС⁺): 449,2 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₁FN₂O₅·1,5HCl·2,5H₂O: C, 54,78; H, 5,06; N, 5,11; Cl, 9,70; Найдено: C, 54,51; H, 4,80; N, 5,11; Cl, 9,86.

Схема 75



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75d).

Стадия 1: Получение N-((3-фтор-4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-

ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (75a).

Соединение 75a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (64с) (500 мг, 1,712 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11с) (453 мг, 1,712 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (180 мг, 0,257 ммоль), K₂CO₃ (710 мг, 5,14 ммоль) в воде (2 мл) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] N-((3-фтор-4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (75a) (366 мг, 54% выход);

МС (ЭС⁺): 395,10 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75b).

Соединение 75b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-((3-фтор-4-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (75a) (330 мг, 0,837 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (329 мг, 1,255 ммоль), этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетат (64b) (186 мг, 0,837 ммоль), раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 461 мг, 1,255 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана 0-50%] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (75b) (236 мг, 47% выход) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,66 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,52 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,88 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,45-4,37 (м, 2H), 3,92 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 599,20 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75с).

Соединение 75с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75b) (220 мг, 0,367 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя водный раствор HCl, 3 M (0,367 мл, 1,102 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75с), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС⁺): 495,20 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75d).

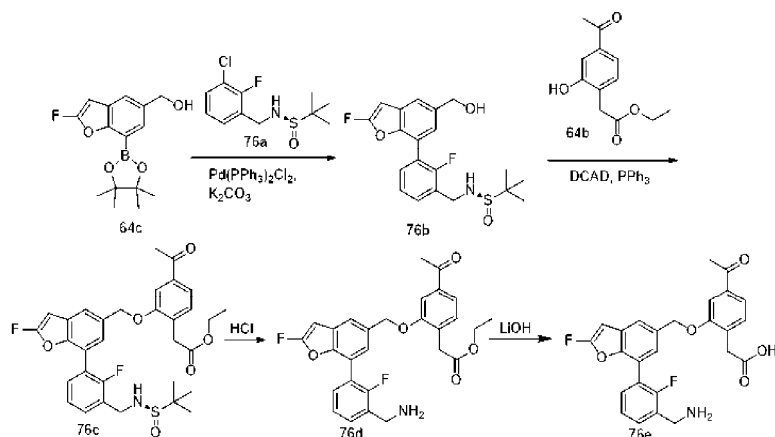
Соединение 75d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (75с) (из стадии 3 выше, 0,367 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетонитрила (1 мл) и воды (1 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (28,7 мг, 1,2 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(4-ацетил-2-((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75d) (73 мг, 43% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,58 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -111,13, -128,50; МС (ЭС⁺): 467,1 (M+1);

Анализ, рассчитанный для C₂₅H₂₀F₂N₂O₅·HCl·1,5H₂O: C, 56,66; H, 4,56; N, 5,29; Cl, 6,69; Найдено: C, 56,52; H, 4,60; N, 5,22; Cl, 6,39.

Схема 76



Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (76е).

Стадия 1: Получение N-(2-фтор-3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (76b).

Соединение 76b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из (2-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метанола (64с) (1,0 г, 3,42 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (+)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (76a) (0,903 г, 3,42 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,360 г, 0,514 ммоль), K₂CO₃ (1,419 г, 10,27 ммоль) в воде (4 мл) и нагревание в атмосфере азота при 100°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-50%] N-(2-фтор-3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (76b) (40 мг, 3% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,45 (м, 3H), 7,37-7,26 (м, 2H), 6,40 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,40-4,15 (м, 2H), 1,14 (с, 9H);

МС (ЭС⁺): 394,10 (M+1).

Стадия 2: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с).

Соединение 76с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-(2-фтор-3-(2-фтор-5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (76b) (35 мг, 0,089 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (35,0 мг, 0,133 ммоль), этил 2-(4-ацетил-2-гидроксифенил)ацетат (64b) (19,77 мг, 0,089 ммоль), раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 49,0 мг, 0,133 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя 5% MeOH в ДХМ] этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (76с) (12 мг, 23% выход);

МС (ЭС⁺): 598,20 (M+1).

Стадия 3: Получение этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76d).

Соединение 76d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76с) (10 мг, 0,017 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя 3 М водным раствором HCl (0,017 мл, 0,05 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (76d), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС⁺): 494,20 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (76е).

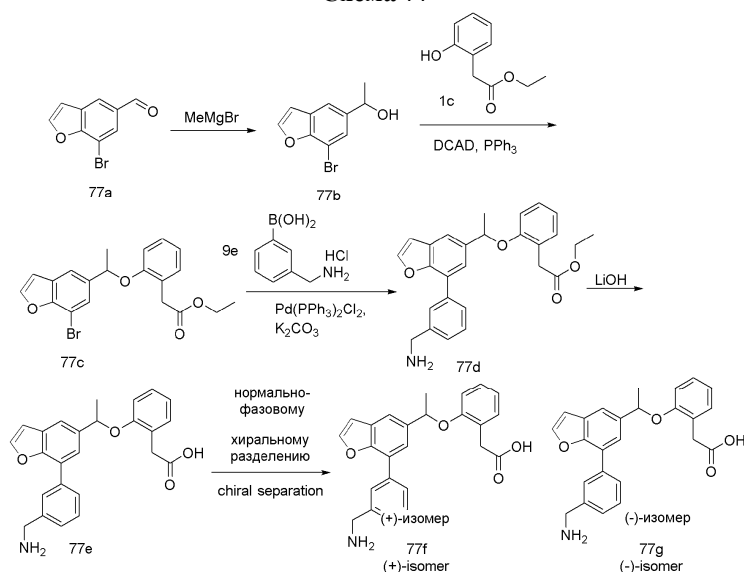
Соединение 76е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (76d) (от стадии 3 выше, 0,017 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (1,221 мг, 0,051 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-70%] 2-(4-ацетил-2-((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-фторбензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (76е) (2,8 мг, 35% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 6,46 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,57 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -111,53, -118,43;

МС (ЭС⁺): 466,15 (M+1).

Схема 77



Получение (+)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77f) и (-)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77g).

Стадия 1: Получение 1-(7-бромбензофуран-5-ил)этанола (77b).

Соединение 77b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 1, из 7-бромбензофуран-5-карбальдегида (77a) (800 мг, 3,55 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя метилмагний бромид (1,4 М в ТГФ) (2,79 мл, 3,91 ммоль) и перемешивание при -78°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане] 1-(7-бромбензофуран-5-ил)этанола (77b) (630 мг, 74% выход) в виде белого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,31 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,82 (кв.д., J=6,4, 4,2 Гц, 1H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-(1-(7-бромбензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетата (77c).

Соединение 77c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из 1-(7-бромбензофуран-5-ил)этанола (77b) (630 мг, 2,61 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (720 мг, 2,74 ммоль), этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1c) (494 мг, 2,74 ммоль), раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил)дiazен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 1008 мг, 2,74 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-60%] этил 2-(2-(1-(7-бромбензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетат (77c) (500 мг, 47% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=7,5, 6,4 Гц, 2H), 5,61 (кв., J=6,3 Гц, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетата (77d).

Соединение 77d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из этил 2-(2-(1-(7-бромбензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетата (77c) (250 мг, 0,620 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (0,232 г, 1,240 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (65,3 мг, 0,093 ммоль), K₂CO₃ (257 мг, 1,860 ммоль) в воде (1 мл) и нагревание в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетат (77d) (150 мг, 56% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,71 (д.т., J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (т.д., J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 5,66 (кв., J=6,2 Гц, 1H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,60 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

МС (ЭС⁺): 430,20 (M+1); МС (ЭС⁻): 428,20 (M-1).

Стадия 4: Получение 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77e).

Соединение 77e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)ацетата (77d) (150 мг, 0,349 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (88 мг, 2,095 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)-фенил)уксусной кислоты (77e) (85 мг, 61% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,27 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,53 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,71 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,18 (дд, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,07 (т.д., $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,79 (т.д., $J=7,4, 1,0$ Гц, 1H), 5,65 (кв., $J=6,2$ Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,61 (д, $J=6,2$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 402,15 (M+1); (ЭС^-): 400,15 (M-1).

Стадия 5: Получение (+)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77f) и (-)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77g).

Соединение 2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77e) (2,5 г) подвергали препаративному нормально-фазовому хиральному разделению с использованием следующего способа.

Хиральный препаративный способ:

Колонка: Chiralpak IA 250×30 мм, 5 мкм; Мобильная фаза А: 0,1% изопропиламина в гексане/МТБЭ (50:50); Мобильная фаза В: ДХМ:Метанол (50:50); Изократический А:В: 80:20; Скорость потока: 25 мл/мин; Растворитель: Изопропиламин+ДХМ+Метанол (50:25:25).

Хиральный аналитический способ:

Колонка: DIACEL CHIRALPAK-IA, 250×4,6 мм, 5 мкм.

Мобильная фаза: А: н-гексан+МТБЭ (50:50)+0,1% ИПС, В: ДХМ:MeOH(50:50); Скорость потока: 1,0 мл/мин; изократический: 20% В; объем введенной пробы: 10 мкл; Детектор ФДМ: 271 и 4 нм.

Это дало следующее.

Изомер I в виде (-)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77g) [Время удерживания = 9,567 мин (хиральный аналитический метод), 985 мг, 39% выделенный выход, 98,59% хиральная чистота, 99,16 ахиральная чистота, 97,18% э.и. {Изомер 1: Время удерживания = 9,567 мин (98,59%); Изомер 2: Время удерживания = 14,920 мин (1,410%)}].

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 8,10-7,98 (м, 2H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,50-7,38 (м, 1H), 7,37-7,25 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,99-6,85 (м, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 6,75-6,61 (м, 1H), 5,77-5,62 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,80 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,58 (д, $J=5,4$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 402,40 (M+1); (ЭС^-): 399,95 (M-1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D=-75,77$ (с=0,5, ДМФА).

330 мг данного изомера I превращали в соль HCl с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением 260 мг (-)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77g) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,25 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,27 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 1H), 7,90 (д.т., $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,57 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=7,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 7,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 5,65 (кв., $J=6,1$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,61 (д, $J=6,3$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 402,10 (M+1); (ЭС^-): 400,10 (M-1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D=-70,00$ (с=0,3, 1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 67,19; Н, 5,64; Cl, 7,93; N, 3,13; Найдено: С, 67,22; Н, 5,75; Cl, 8,02; N, 3,21.

Изомер II в виде (+)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77f) [Время удерживания = 14,471 мин (хиральный аналитический метод), 830 мг, 33% выделенный выход, 98,40% хиральная чистота, 97,69% ахиральная чистота, 96,82% э.и. {Изомер 1: Время удерживания = 10,128 мин (1,592%); Изомер 2: Время удерживания = 14,392 мин (98,408%)}].

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (с, 1H), 8,12-7,98 (м, 2H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,38-7,26 (м, 1H), 7,15-6,98 (м, 2H), 6,98-6,86 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,75-6,63 (м, 1H), 5,79-5,59 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 1,64-1,52 (м, 3H);

МС (ЭС^+): 402,50 (M+1); (ЭС^-): 399,95 (M-1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D=+77,03$ (с=0,5, ДМФА).

270 г Изомера II превращали в соль HCl с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%], получая 220 мг (+)-2-(2-(1-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (77f) HCl соль в виде бе-

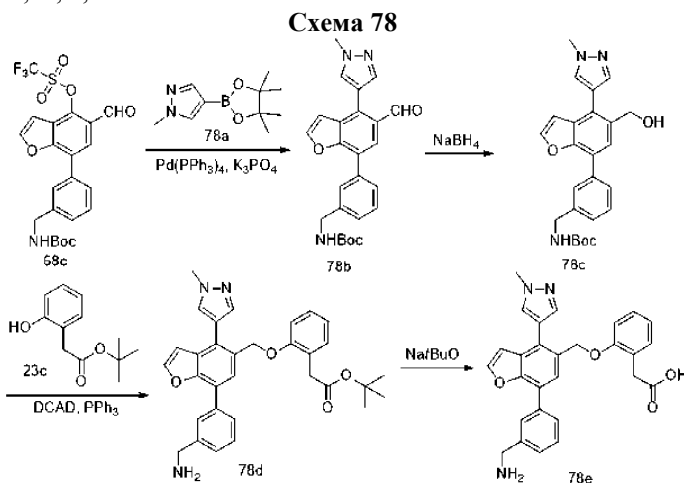
лого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,25 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,28 (с, 3H, обмениваются с D_2O), 8,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (д.т., $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,07 (т.д., $J=7,9, 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,87-6,75 (м, 2H), 5,65 (кв., $J=6,3$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,61 (д, $J=6,3$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 402,10 (M+1); (ЭС^-): 400,10 (M-1);

Угол оптического вращения $[\alpha]_D^{25} = +67,08$ ($c=0,325, 1:1 \text{ H}_2\text{O}/\text{MeOH}$);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 67,19; Н, 5,64; Cl, 7,93; N, 3,13; Найдено: С, 67,12; Н, 5,81; Cl, 8,01; N, 3,24.



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (78e).

Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(5-формил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (78b).

Соединение 78b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 1, из 7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-5-формилбензофуран-4-ил трифторметансульфоната (68с) (190 мг, 0,380 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (78а) (158 мг, 0,761 ммоль; CAS # 761446-44-0), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44 мг, 0,038 ммоль), фосфат калия (161 мг, 0,761 ммоль) и перемешивание при 85°C в течение 170 мин. Это дало после обработки и очистки [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-100%] трет-бутил 3-(5-формил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (78b) (142 мг, 87% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,20 (с, 1H), 8,27-8,19 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ЭС^+): 432,20 (M+1).

Стадия 2: Получение трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (78с).

Соединение 78с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из трет-бутил 3-(5-формил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (78b) (142 мг, 0,329 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл), используя боргидрид натрия (37,4 мг, 0,987 ммоль) и перемешивание при к.т. в течение 5 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-100%] трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамат (78с) (130 мг, 91% выход) в виде бесцветной пены.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,29 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,26 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 3: Получение трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (78d).

Соединение 78d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из трет-бутил 3-(5-(гидроксиметил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-7-ил)бензилкарбамата (78с) (95 мг, 0,219 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя трет-бутил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (23с) (91 мг, 0,438 ммоль), трифенилфосфин (115 мг, 0,438 ммоль), раствор (Е)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 161 мг, 0,438 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч.

Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-100%] трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (78d) (90 мг, 66% выход) в виде прозрачного масла.

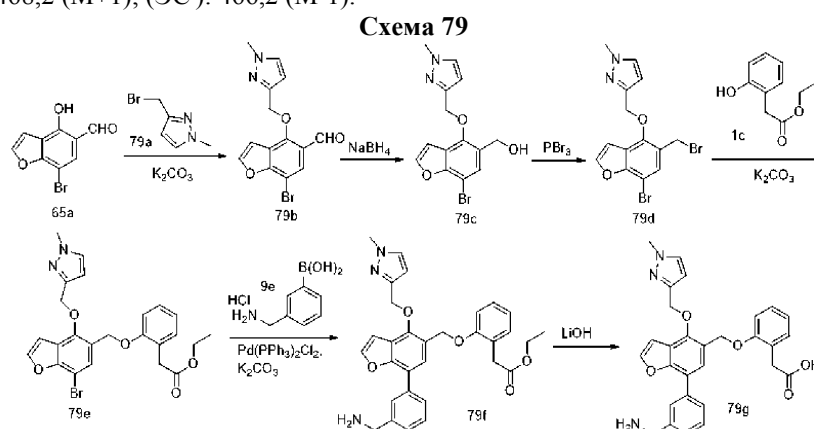
МС (ЭС^+): 646,2 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 4: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (78e).

Соединение 78e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 Схемы 68, из трет-бутил 2-(2-((7-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (78d) (90 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя трет-бутоксид натрия (100 мг, 1,041 ммоль) и воду (10,00 мкл, 0,555 ммоль) и нагревание до 67°C в течение 5 дней. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (78e) (21 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 8,13 (д, $J=9,0$ Гц, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,48 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,17-6,94 (м, 3H), 6,80 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,99 (с, 5H), 3,39 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 468,2 ($\text{M}+1$); (ЭС^-): 466,2 ($\text{M}-1$).



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79g).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегида (79b).

Соединение 79b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (256 мг, 1,062 ммоль) в ацетоне (6 мл), используя 3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол (79a) (360 мг, 2,057 ммоль; CAS # 102846-13-9), K_2CO_3 (440 мг, 3,19 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане 0-80%] 7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегид (79b) (333 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,26 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метанола (79c).

Соединение 79c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-карбальдегида (79b) (165 мг, 0,492 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл), используя боргидрид натрия (55,9 мг, 1,477 ммоль) и перемешивание при к.т. в течение 10 мин. Это дало после обработки (7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метанола (79c) (166 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭС^+): 359,0, 361,0 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 3: Получение 3-((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразола (79d).

Соединение 79d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 65, из (7-бром-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метанола (79c) (166 мг, 0,492 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл), используя PBr_3 (0,056 мл, 0,591 ммоль) и перемешивание в течение 90 мин. Это дало после обработки 3-((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол (79d) (197 мг), который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

МС (ЭС^+): 420,9, 422,9, 424,9 ($\text{M}+\text{Na}$).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79е).

Соединение 79е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 3-(((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразола (79д) (197 мг, 0,492 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (177 мг, 0,985 ммоль) и карбонат калия (272 мг, 1,970 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана 0-80%] этил 2-(2-((7-бром-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (79е) (172 мг, 70% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,31-7,11 (м, 2H), 7,03-6,84 (м, 2H), 6,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,99 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС $^+$): 521,1, 523,0 (M+Na).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79ф).

Соединение 79ф получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-бром-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79е) (86 мг, 0,172 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (48,4 мг, 0,258 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (18,13 мг, 0,026 ммоль), раствор K_2CO_3 (71,4 мг, 0,517 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-80%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (79ф) (74 мг, 82% выход) в виде темного масла.

МС (ЭС $^+$): 526,2 (M+1).

Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)-бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79г).

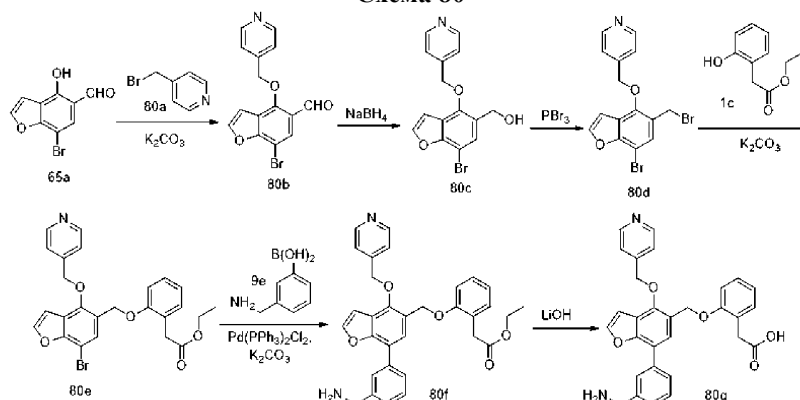
Соединение 79г получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (79ф) (74 мг, 0,141 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (67 мг, 1,597 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (79г) (50 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (с, 1H), 8,13-7,98 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 2H), 7,16-6,96 (м, 2H), 6,78 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,39 (с, 2H);

МС (ЭС $^+$): 498,2 (M+1); (ЭС $^-$): 496,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,2\text{HCl}$: C, 69,00; H, 5,43; N, 8,32; Cl, 1,40; Найдено: C, 69,02; H, 5,40; N, 8,45; Cl, 1,19.

Схема 80



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)-фенил)уксусной кислоты (80г).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-карбальдегида (80б).

Соединение 80б получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65а) (295 мг, 1,224 ммоль) в ацетоне (8 мл), используя 4-(бромметил)пиридин, HBr (80а) (619 мг, 2,448 ммоль; CAS # 54751-01-8), K_2CO_3 (1015 мг, 7,34 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане

0-90%] 7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-карбальдегид (80b) (172 мг, 42% выход) в виде бело-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,38 (с, 1H), 8,66-8,56 (м, 2H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 5,67 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 331,9, 334,0, (M+H).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метанола (80с).

Соединение 80с получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-карбальдегида (80b) (170 мг, 0,512 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя боргидрид натрия (58,1 мг, 1,535 ммоль) и перемешивание при к.т. в течение 60 мин. Это дало после обработки (7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метанол (80с) (171 мг) в виде белого твердого вещества.

МС (ЭС⁺) 334,0, 336,0 (M+1).

Стадия 3: Получение 4-(((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)пиридина (80d).

Соединение 80d получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 65, из (7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метанола (80с) (171 мг, 0,512 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл), используя PBr₃ (0,058 мл, 0,614 ммоль) и перемешивание в течение 90 мин. Это дало после обработки 4-(((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)пиридин (80d) (203 мг) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ЭС⁺): 395,9, 397,9, 399,9 (M+1).

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80е).

Соединение 80е получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 4-(((7-бром-5-(бромметил)бензофуран-4-ил)окси)метил)пиридина (80d) (203 мг, 0,511 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1с) (184 мг, 1,023 ммоль), карбонат калия (283 мг, 2,045 ммоль) и перемешивание при к.т. в течение 72 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси изомеров гексана 0-100%] этил 2-(2-((7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (80е) (54 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58-8,50 (м, 2H), 8,15 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,95 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ЭС⁺): 496,1, 498,0 (M+1).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80f).

Соединение 80f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-((7-бром-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80е) (52 мг, 0,105 ммоль) в диоксане (5 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9е) (29,4 мг, 0,157 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (11,03 мг, 0,016 ммоль), раствор K₂CO₃ (43,4 мг, 0,314 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-80%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80f) (54 мг, 99% выход) в виде темного масла.

МС (ЭС⁺): 523,2 (M+1).

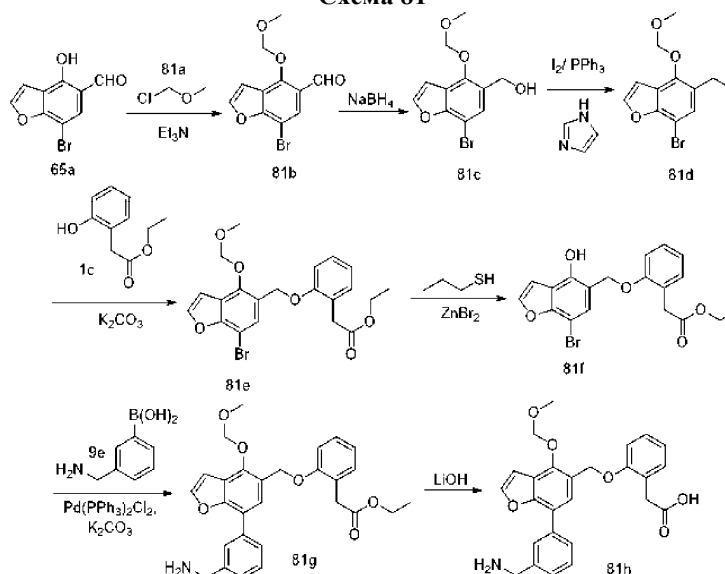
Стадия 6: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (80g).

Соединение 80g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (80f) (53 мг, 0,101 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (42 мг, 1,001 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (80g) (22 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71-8,58 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59 (д, J=5,4 Гц, 2H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,14-7,01 (м, 2H), 6,80 (т, J=7,9 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,40 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 495,2 (M+1); (ЭС⁻): 493,1 (M-1).

Схема 81



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)-уксусной кислоты (81h).

Стадия 1: Получение 7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-карбальдегида (81b).

К перемешиваемому раствору 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (65a) (1,62 г, 6,72 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли хлор(метокси)метан (81a) (1,082 г, 13,44 ммоль) при 0°C с последующим медленным добавлением триэтиламина (ТЭА) (2,81 мл, 20,16 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Смесь разбавляли ДХМ (30 мл), реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-карбальдегида (81b) (1,91 г) в виде желтого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,25 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,53 (с, 3H).

Стадия 2: Получение (7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метанола (81c).

Соединение 81c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 Схемы 5, из 7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-карбальдегида (81b) (1,89 г, 6,63 ммоль) в ТГФ (8 мл) и MeOH (8 мл), используя боргидрид натрия (502 мг, 13,26 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 15 мин. Это дало после обработки (7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метанол (81c) (1,75 г, 92% выход) в виде бесцветного масла, который затвердевал в белое твердое вещество при стоянии.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,17 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,23 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,69-4,54 (м, 2H), 3,49 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 7-бром-5-(йодметил)-4-(метоксиметокси)бензофурана (81d).

К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (1,317 г, 5,02 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли имидазол (0,342 г, 5,02 ммоль), йод (1,275 г, 5,02 ммоль), затем раствор (7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метанол (81c) (1,03 г, 3,59 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (40 мл) и промывали 20% водным раствором NaS_2O_3 (40 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (30 мл). Объединенные органические слои промывали, сушили, фильтровали и частично концентрировали в вакууме с получением раствора 7-бром-5-(йодметил)-4-(метоксиметокси)бензофурана (81d) (~20 мл) в ДХМ, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 4: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81e).

Соединение 81e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 Схемы 14, из 7-бром-5-(йодметил)-4-(метоксиметокси)бензофурана (81d) (~20 мл раствор в ДХМ из стадии 3 выше) в ацетоне (30 мл), используя этил 2-(2-гидроксифенил)ацетат (1c) (752 мг, 4,17 ммоль), K_2CO_3 (1,441 г, 10,43 ммоль) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-60%] этил 2-(2-((7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (81e) (1,25 г, 80% выход) в виде бледно-желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 3H), 7,11 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,93 (т.д., $J=7,4$, 1,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,98 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H),

3,49 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5: Получение этил 2-(2-((7-бром-4-гидроксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81f).

К перемешиваемому раствору этил 2-(2-((7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81e) (900 мг, 2,003 ммоль) в ДХМ (45 мл) добавляли бромид цинка(II) (677 мг, 3,00 ммоль) и пропан-1-тиол (229 мг, 3,00 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 28 мин. Полученную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (40 мл) при 0°C. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (60 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси изомеров гексана 0-40%] с получением этил 2-(2-((7-бром-4-гидроксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81f) (262 мг, 32% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34-7,17 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,00 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 6: Получение этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81g).

Соединение 81g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из смеси этил 2-(2-((7-бром-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81e) (246 мг, 0,548 ммоль) и этил 2-(2-((7-бром-4-гидроксибензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81f) (186 мг, 0,459 ммоль) в диоксане (15 мл), используя гидрохлорид 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты (9e) (281 мг, 1,5 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (105 мг, 0,15 ммоль), раствор K₂CO₃ (415 мг, 3 ммоль) в воде (1,5 мл) и перемешивание при 100°C в течение 3,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-90%] этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (81g) (176 мг, 68% выход) в виде коричневого масла.

МС (ЭС⁺): 476,20 (M+1).

Стадия 7: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (81h).

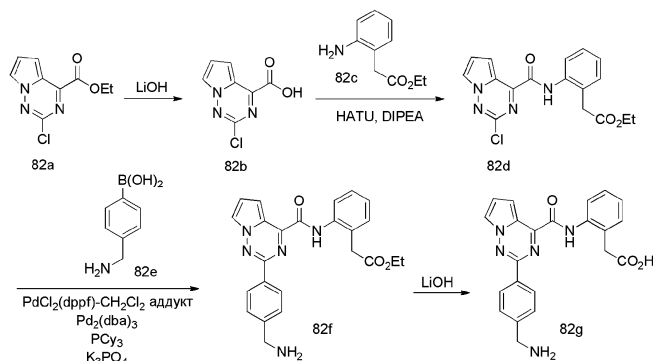
Соединение 81h получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (81g) (88 мг, 0,185 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл, 1:1), используя раствор гидроксида лития (31,1 мг, 0,740 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение ночи при к.т. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-4-(метоксиметокси)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (81h) (36 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29-8,19 (м, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,80 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 448,2 (M+1); МС (ЭС⁻): 446,2 (M-1);

Анализ, рассчитанный для C₂₆H₂₅NO₆·0,35HCl·1,25H₂O: С, 64,69; Н, 5,81; N, 2,90; Cl, 2,57; Найдено: С, 64,41; Н, 5,76; N, 2,97; Cl, 2,44.

Схема 82



Получение 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (82g).

Стадия 1: Получение 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (82b).

Соединение 82b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксилата (82a) (0,700 г, 3,10 ммоль; CAS # 2255366-50-6) в ТГФ (5 мл), используя раствор гидроксида лития, 2 М (2,327 мл, 4,65 ммоль) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

карбоновую кислоту (82b) (0,48 г, 78% выход) в виде красного твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47-8,26 (м, 1H), 7,44-7,30 (м, 1H), 7,22 (дд, $J=4,8, 2,5$ Гц, 1H);
МС (ЭС^+): 198/200 (M+1); (ЭС^-): 196/198 (M-1).

Стадия 2: Получение этил 2-(2-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (82d).

К раствору 2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоновой кислоты (82b) (0,48 г, 2,429 ммоль), этил 2-(2-аминофенил)ацетата (82с) (0,435 г, 2,429 ммоль; CAS # 64460-85-1) и НАТУ (1,386 г, 3,64 ммоль) в ДМФА (15 мл) по каплям добавляли DIPEA (1,570 г, 12,15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор разбавляли H_2O (30 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 М NaOH (25 мл), H_2O (3×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [гель SiO_2 (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-8%], получая этил 2-(2-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетат (82d) (0,66 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,44 (дд, $J=2,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 1H), 7,59 (дд, $J=4,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 2H), 4,07 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,12 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ЭС^+): 359/361 (M+1); (ЭС^-): 357/359 (M-1).

Стадия 3: Получение этил 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (82f).

Соединение 82f получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 25, из этил 2-(2-(2-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (82d) (100 мг, 0,279 ммоль) в диоксане (4 мл), используя гидрохлорид (4-(аминометил)фенил)бороновой кислоты (82е) (62,7 мг, 0,334 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (22,73 мг, 0,028 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25,5 мг, 0,028 ммоль), Pcu_3 (15,63 мг, 0,056 ммоль), 2 М водным раствором K_3PO_4 (0,418 мл, 0,836 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ 0-5%] этил 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетат (82f) (95 мг, 79% выход) в виде бледно-желтого масла.

МС (ЭС^+): 430,2 (M+1); (ЭС^-): 428,10 (M-1).

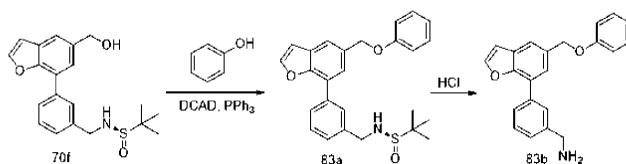
Стадия 4: Получение 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (82g).

Соединение 82g получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 Схемы 1, из этил 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)ацетата (82f) (95 мг, 0,221 ммоль) в EtOH (5 мл), используя раствор гидроксида лития, 2 М (0,553 мл, 1,106 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонокка C18 (100 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-(2-(4-(аминометил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-карбоксамидо)фенил)уксусную кислоту (82g) (64 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H, обмениваются с D_2O), 8,49 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 8,40 (уш.с, 2H, обмениваются с D_2O), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,78 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,53 (дд, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,72 (с, 2H);

МС (ЭС^+): 402 (M+1); (ЭС^-): 400 (M-1).

Схема 83



Получение (3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (83b).

Стадия 1: Получение 2-метил-N-(3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)пропан-2-сульфинамида (83a).

Соединение 83a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 Схемы 1, из N-(3-(5-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (70f) (300 мг, 0,839 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (330 мг, 1,259 ммоль), фенол (79 мг, 0,839 ммоль) и раствор (E)-бис-(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 462 мг, 1,259 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси изомеров гексана 0-50%], а затем [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане 0-50%] 2-метил-N-(3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)пропан-2-сульфинамид (83a) (152 мг, 42% выход);

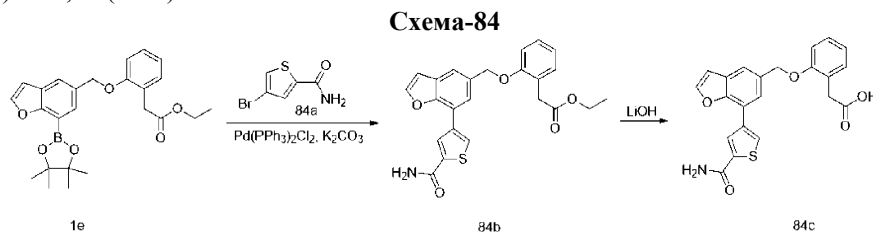
МС (ЭС^+): 434,20 (M+1).

Стадия 2: Получение (3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (83b).

Соединение 83b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 Схемы 1, из 2-метил-N-(3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)бензил)пропан-2-сульфинамида (83a) (100 мг, 0,231 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя 3 М водный раствор HCl (0,231 мл, 0,693 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] с получением (3-(5-(феноксиметил)бензофуран-7-ил)фенил)метанамина (83b) (12 мг, 16% выход) HCl соли в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (с, 3H, обмениваются с D₂O), 8,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,92 (д.т., J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,94 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,13 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 330,15 (M+1).



Получение 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84c).

Стадия 1: Получение этил 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84b).

Соединение 84b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы-1 из этил 2-(2-((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (1e) (500 мг, 1,146 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 4-бромтиофен-2-карбоксамид (84a) (236 мг, 1,146 ммоль; CAS # 83933-17-9), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (121 мг, 0,172 ммоль), раствор K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль) в воде (2 мл) и нагревание при 90°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] этил 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (84b) (499 мг, 100% выход) в виде желтого сиропа.

МС (ЭС⁺): 458,05 (M+Na).

Стадия 2: Получение 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84c).

Соединение 84c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 схемы-1, из этил 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (84b) (0,5 г, 1,148 ммоль) в ТГФ (3 мл) и метанола (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (0,385 г, 9,19 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(5-карбамоилтиофен-3-ил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (84c) (0,02 г, 4% выход) HCl соль в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 1H), 7,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,90 (т.д., J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,60 (с, 2H);

МС (ЭС⁺): 406,05 (M-1).

Пример 85.

Значение IC₅₀ соединения (т.е. концентрация соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности) рассчитывали в соответствии с процедурой, описанной в патенте США № 6653340 B1, например, столбец 74 (включенном посредством ссылки).

В частности, соединения растворяли в исходном растворе ДМСО с концентрацией 10,0 или 100 мМ. Часть этого маточного раствора добавляли к буферу для анализа в конечном объеме 50 мкл. Контроли включали только буфер и растворы ферментов, к которым добавляли ДМСО. Субстрат добавляли в реакционные лунки немедленно или после инкубации при комнатной температуре. Скорости реакции измеряли спектрофотометрически по образованию продукта при 405 нм в течение 600 с. Измеряли фоновое поглощение при 690 нм и вычитали из 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 обще-

принятый 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.) использовали в качестве субстрата для фактора D (104 мМ). Гидролиз этого соединения с помощью фактора D высвобождает свободную сульфгидрильную группу, которая затем реагирует с 5,5'-дителио-бис-(2-нитробензойной кислотой) с образованием интенсивного желтого цвета (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 титрационных микропланшетах, а скорость гидролиза контролировали при 405 нм на планшет-ридере Biotek Synergy H1. О скорости гидролиза сообщали как об изменении в мОД/мин. Анализ проводили в 100 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,5, содержащем 10% ДМСО, в конечном объеме 50 мкл на лунку.

Рассчитывали IC₅₀, концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности. Соединения в примерах тестировали минимум три раза. В приведенной ниже таблице три символа плюс (+++) используют для обозначения соединений со значением IC₅₀ менее 1 мкмоль/л; два символа плюс (++) показывают соединения со значением IC₅₀ от 1 до 10 мкмоль/л; и один символ плюс (+) показывает соединения со значением IC₅₀ более 10 мкмоль/л.

Измеренное значение Ki (IC₅₀) для соединений

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
42e	+++	16f	+++	51f	+++
43d	+++	28c	+++	4c	+
59i	+++	29c	+++	18c	+++
11m	+++	30c	+++	7e	++
22h	+++	24b	+++	9d	+++
38c	+++	31d	+++	52f	+++
12j	+++	1j	++	49d	+++
26f	+++	32c	+++	53d	+++
27c	+++	2f	+++	8g	++
44d	+++	41e	++	35e	+++
14k	+++	21c	+++	19i	+++
13f	+++	25h	+++	58b	+++
45b	+++	33c	+++	56f	+++
46d	+++	3c	++	57b	+++
47c	+++	5e	+++	10d	+++
50e	+	36f	+++	40g	+++
23h	+++	39e	++	54g	+++
48g	+++	37d	+++	55e	+++
15f	+++	6e	+++	20h	+++
61a	+++	34c	+++	62g	+++
60a	+++	17d	+++	63f	++
66f	+++	73c	+++	69g	+++
64h	+++	74d	+++	79g	+++
70f	+++	65g	+++	80g	+++

83b	+		75d	+++		81h	+++
72e	+++		76e	+++		82g	+
67f	+++		78e	+++		71e	+++
68g	+++		77e	+++		77g	+++
			84c	+		77f	+++

Включение посредством ссылки

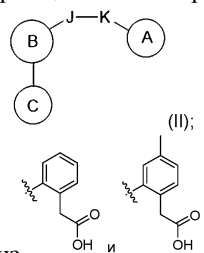
Все патенты США и опубликованные патентные заявки США и РСТ, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

Эквиваленты

Приведенное выше описание считается достаточным для обеспечения осуществления на практике настоящего изобретения специалистом в данной области. Данное 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 реализации 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 необязательно охватываются каждым вариантом реализации данного изобретения.

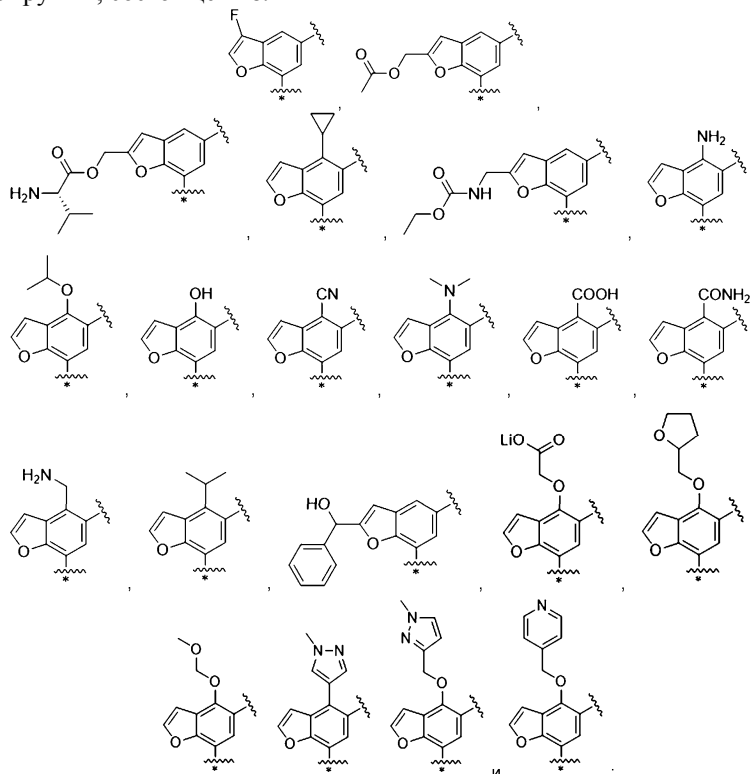
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где (A) выбран из группы, состоящей из

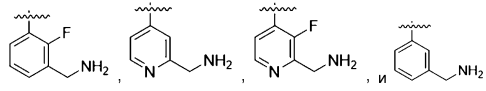
(B) выбран из группы, состоящей из:



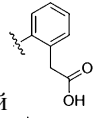
причем звездочка (*) указывает место присоединения к (C);

---J---K--- представляет собой $\text{---CH}_2\text{---O---}$;

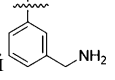
Ⓒ выбран из группы, состоящей из



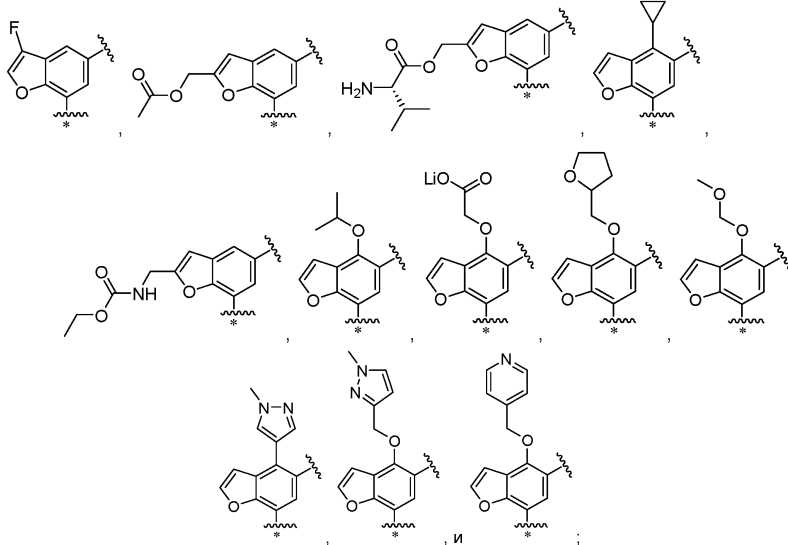
2. Соединение по п.1, в котором Ⓐ представляет собой



3. Соединение по п.1, в котором Ⓒ представляет собой

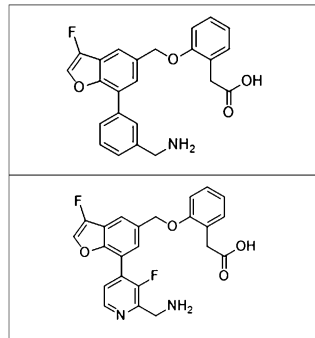


4. Соединение по п.1, в котором Ⓑ выбран из группы, состоящей из:

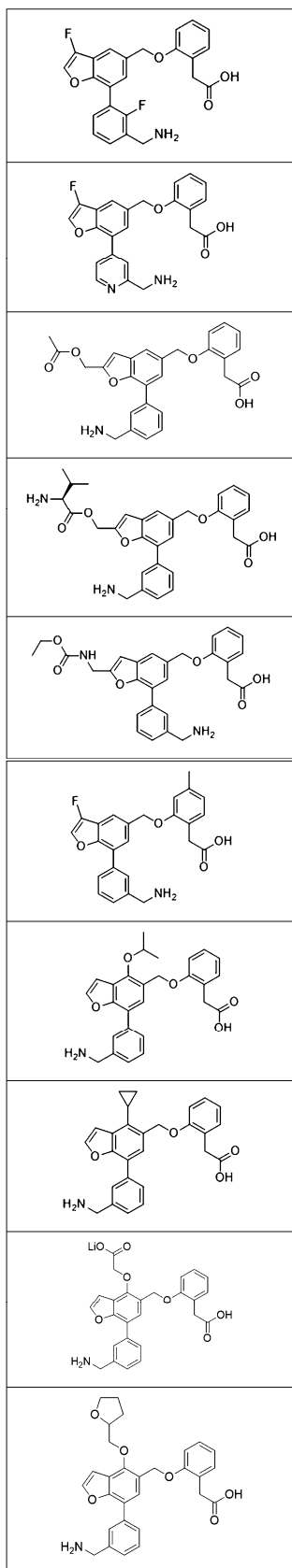


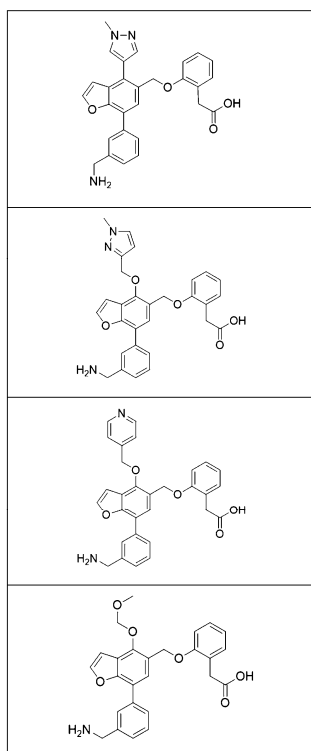
причем звездочка (*) указывает место присоединения к Ⓒ.

5. Соединение по п.1, выбранное из следующей таблицы, или его фармацевтически приемлемая соль:

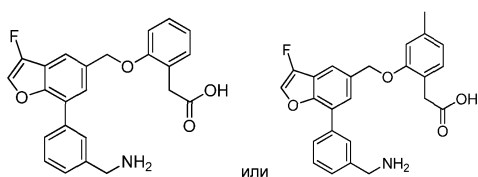


048003

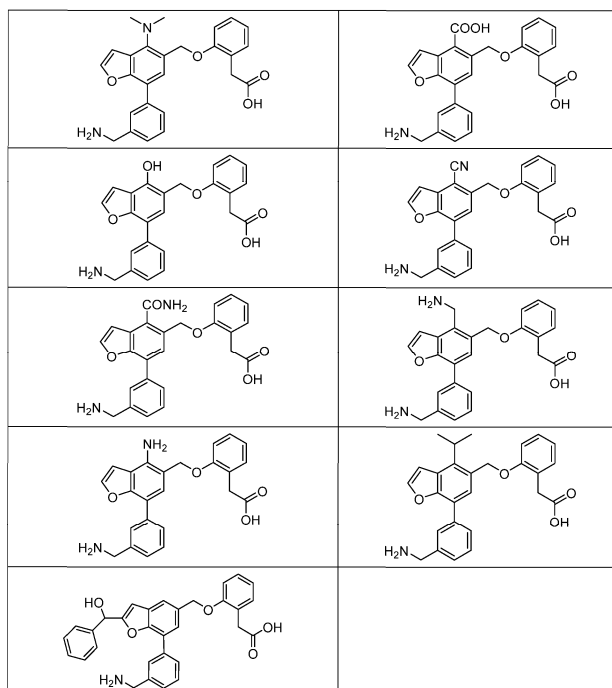




6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором указанное соединение представляет собой:



7. Соединение по п.1, выбранные из следующей таблицы, или его фармацевтически приемлемая соль:



8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой

соли.

10. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

11. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

12. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

13. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

14. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

15. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранопротрофиеративного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодных агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

16. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефропатии, С3-гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

17. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

18. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое нарушение или нарушение со стороны органа зрения.

19. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хороидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, после трансплантационное 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.

20. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

21. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой атипичный гемолитико-уремический синдром.

22. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой IgA-нефропатию.

23. Способ по п.9, в котором заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой С3-гломерулонефрит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
