

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **109938 A**

(51) Int. Cl.

C 07 D 405/14 (2006.01)

C 07 D 209/04 (2006.01)

C 07 D 239/28 (2006.01)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 109938 A

(22) Заявено на 10.08.2007

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 20050001695 (32) 18.02.2005 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 30.30.2008

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ARPIDA AG

REINACH (CH)

(72) Изобретател(и):

Peter Schneider, Bottmingen (CH)

Chouaib Tantaoui, Rixheim (FR)

Martin Braun, Shanghai (CN)

Sorana Poenaru-Greiveldinger, Rheinfelden

Jurgen Jager, Reinach (CH)

Laurent Schmit, Village Neuf (FR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Тодор Николов Стоянов, 9000 Варна,
ул. "Радко Димитриев" 7, ет. 5, офис 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

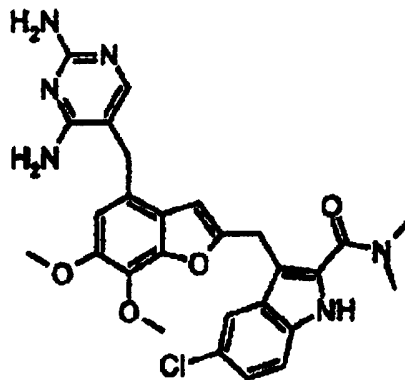
PCT/EP2006/001179, 10.02.2006

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2006/087140, 24.08.2006

(54) **НОВИ МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА БЕНЗОФУРАН**

(57) Изобретението се отнася до нови методи за получаване на съединението с формула I,



до инхибитор на дихидрофолатна редуктаза и до ценни междинни продукти от този метод.

3 претенции

BG 109938 A

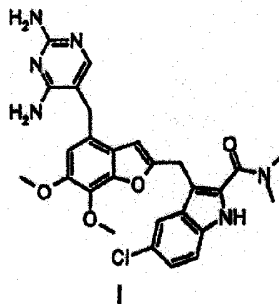
10.08.07

ШНАЙДЕР, Петер
ШВЕЙЦАРИЯ
ТАХТАОЙ, Чоуейб
ФРАНЦИЯ
БРАУН, Мартин
ГРАЙВЕЛДИНГЕР-ПОЕНАРУ, Сорана
ЕГЕР, Юрген
ШВЕЙЦАРИЯ
ШМИТ, Лаурент
ФРАНЦИЯ

НОВИ ПРОЦЕСИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА БЕНЗОФУРАН

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до нови процеси за приготвяне на съединение по формула I, свързано с инхибитори на дихидрофолатна редуктаза



и до ценни междинни продукти от тези процеси.

БАЗА ЗА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съединението по формула I притежава ценни антибиотични свойства. Съединението може да се използва при контрола или превенцията на инфекциозни болести при млекопитаещи, както хора така и животни. По специално, те демонстрират изразена антибактериална активност, дори срещу многоустойчива Gram-позитивна преумора и срещу опортюнистични патогени, такива като напр. *Pneumocystis carinii*. Съединението може също да се въвежда в комбинация с известни вещества с антибактериална активност и демонстрира синергитични ефекти с някои от тях.

Типични партньори за комбиниране са например сулфонамиди или други инхибитори на ензими, които са включени в биосинтеза на фолиева киселина, като например, деривати на птеридин.

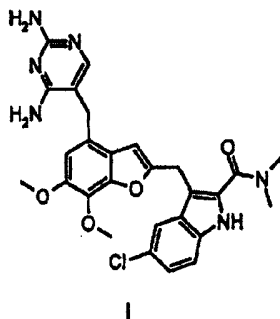
Текущият метод за приготвяне на съединението по формула I е описано в патентна заявка РСТ/ЕР 2004/007482. Основният недостатък на този метод е продължителната синтеза и впоследствие ниският общ добив. Повечето от междинните продукти не са кристални, което прави системата по-малко привлекателна за приготвяне на търговски количества. Освен това, някои скъпи реагенти не могат да бъдат възстановени.

Затова, съществува потребност от процес за приготвяне на съединение по формула I с по-висок общ добив и намален брой междинни съединения, които могат да се изолират и пречистят. Целта е процес, при който всички изолирани междинни продукти са кристални и не изискват хроматография. Освен това, този процес

позволява да се синтезират съединения, свързани със структурата I от общи междинни продукти и евтин начален материал.

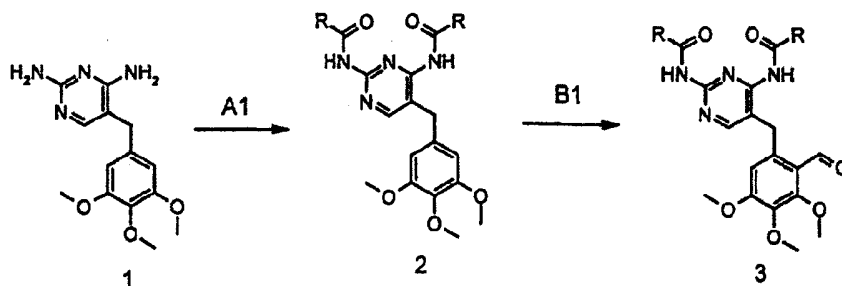
ОБОБЩЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение осигурява процес за приготвяне на съединение по формула I от междинния продукт по формула 6.



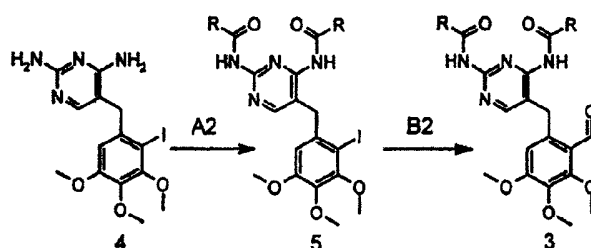
Междинният продукт по формула 3 е синтезиран на 3 етапа от готов наличен начален материал 1 (Схема 1). Заместителят на диамино пиримидин от 1 е селективно защитен, съгласно R.J. Griffin et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans.I, 1811 (1992), което води до съединение по формула 2, която от своя страна е формилирана до съединение по формула 3 (Схема 1).

Схема 1:



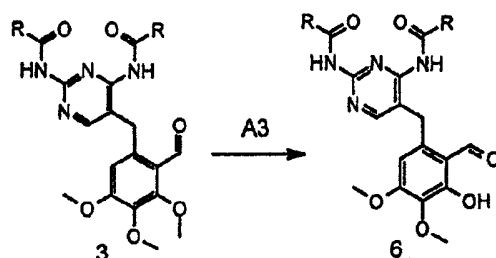
Друг път за получаване на съединението по формула 3 е отразен на Схема 2. Съединение по формула 4 е защитено в диамино пиримидин групата до съединение по формула 5 последвано от карбонилация от 5 до междинен продукт със структура 3 (Схема 2).

Схема 2:



Съединението по формула 3 е трансформирано посредством избирателна деметилация до ключовия междинен продукт по формула 6 (Схема 3).

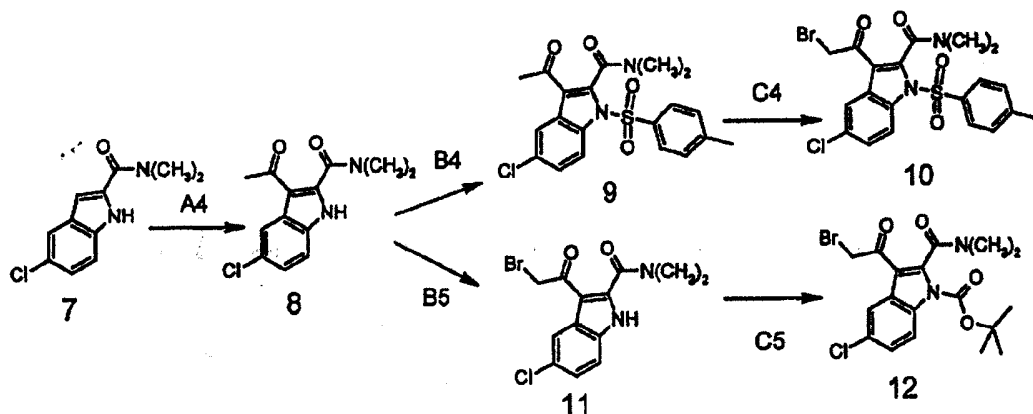
Схема 3:



Синтезата на съединение I заслужава допълнителен междинен продукт по формула 10 или 12. Съединения по формули 10 / 12 са синтезирани от търговски налично съединение по формула 7 (напр. налично от Fluka AG или Biosynth AG), което се ацетилира до съединение по формула 8. Съединение по формула 8 бе N-защитено с тосил-хлорид за получаване на съединението по формула 9 с последващо бромиране до съединение по формула 10 или

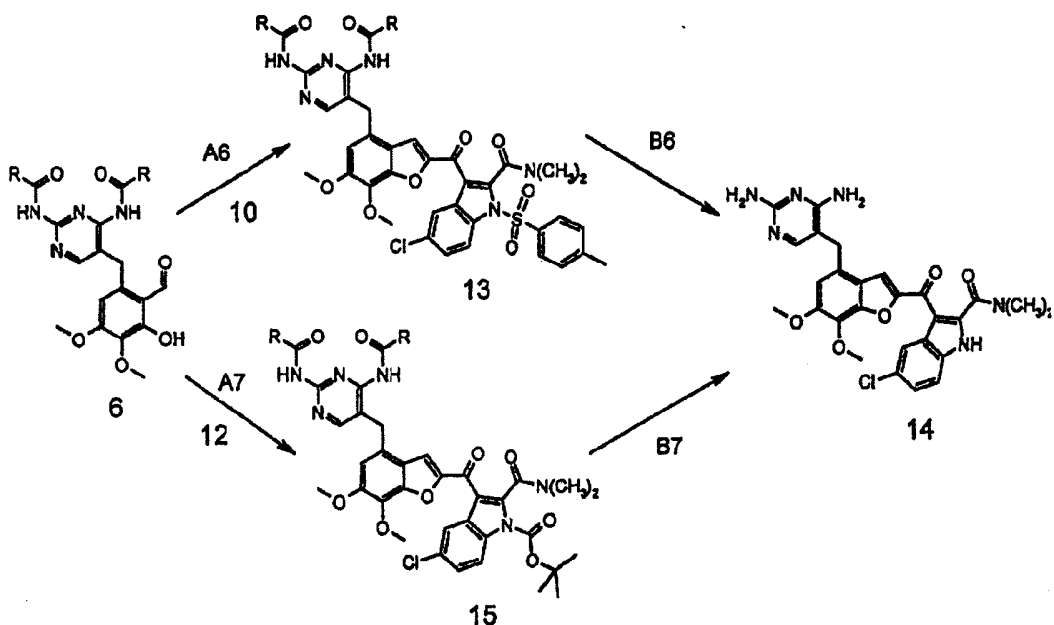
съединението по формула 8 е първо бромизирано до съединение по формула 11 последвано от N-защита с ди-tert-бутил дикарбонат до съединение 12 (Схема 4).

Схема 4:



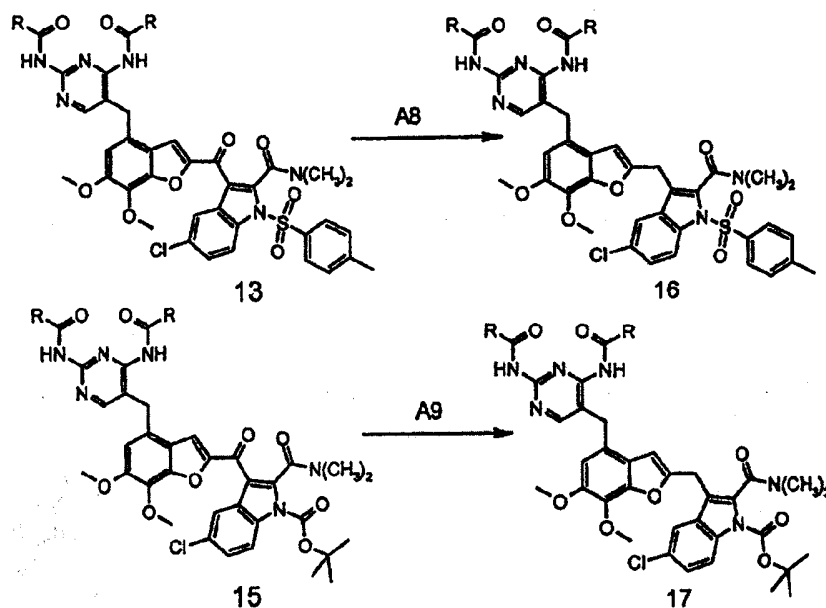
Алкилиране на съединение от формула 6 при фенолната група с бром-кетон по формула 10 или 12 и последваща циклизация води до деривати на фуран, съответно по формули 13 или 15. Съединения по формули 13 и 15 са без защита спрямо съединението от формула 14 (Схема 5).

Схема 5:



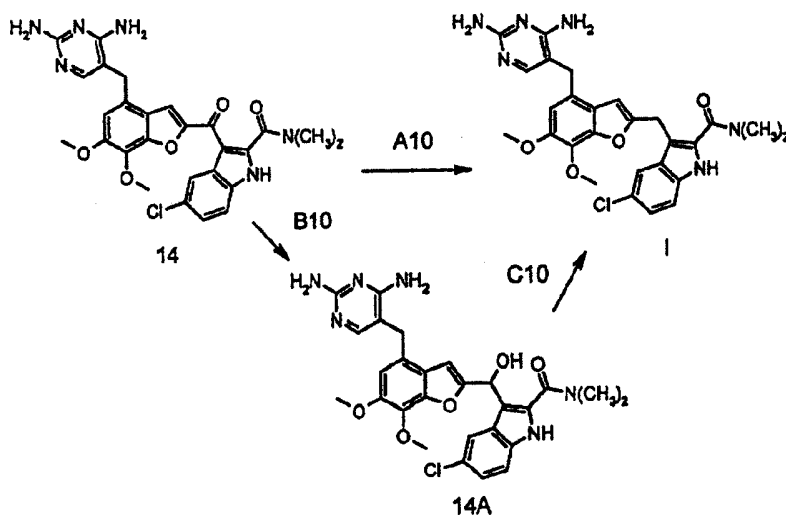
Като карбонилната група от съединения по формули 13 или 15 са трансформирани в метиленова група и се получават съединения, съответно по формули 16 или 17 (Схема 6).

Схема 6:



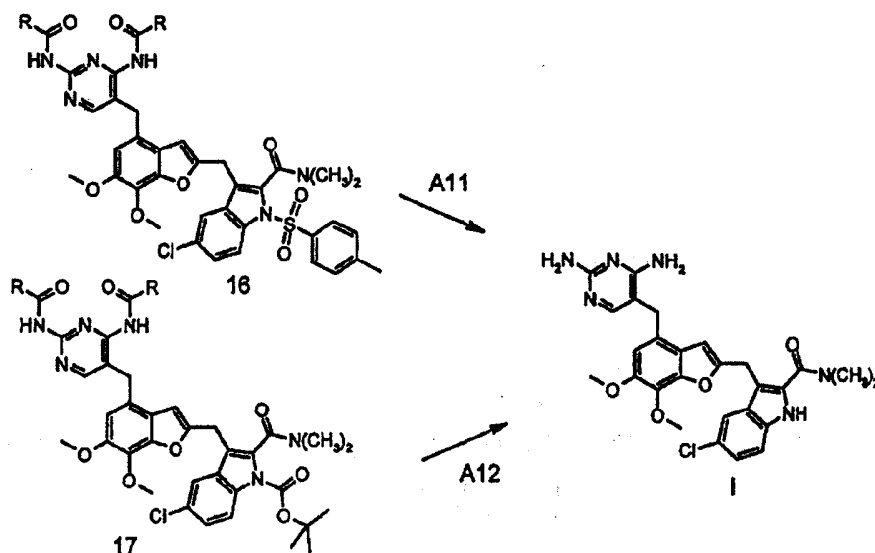
Трансформацията на кето карбонилната група от съединение 14 води пряко до целевото съединение по формула I. Редукцията също може да бъде направена на два етапа през алкохол 14А (Схема 7).

Схема 7:



Снемане защита от съединения по формули 16 и 17 води също до съединението по формула I (Схема 8).

Схема 8:



Съединението по формула I е базово по природа и ако се иска, може да бъде трансформирано с киселина във фармацевтично приемливи соли. Подходящи киселини са, напр. солна киселина, мравчена киселина, янтарна киселина, L(+)-лактанова киселина, DL-лактанова киселина, гликолова киселина, 1-хидрокси-нафталин-2-карбоксилна киселина, тартарова киселина, лимонена киселина, метан сулфонова киселина. Най-предпочитани са карбоксилни киселини.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Процесът от настоящото изобретение осигурява много преимущества и подобрения над текущия процес на синтезиране на съединение по формула I, както е описан в патентна заявка PCT/EP

2004/007482. Съответстващите начални материали по формули 1 и 7 са налични на пазара в количества на едро.

Централният междинен продукт по формула 6 за приготвяне на съединение по формула I може да се приготви следвайки последователността от реакции, отразени на Схеми 1 до 3. Защитата A1 от триметорпин 1 може да се направи посредством загряване на съединение по формула 1 с анхидриди на киселини, например оцетна киселина, анхидрид на изобутирова киселина или анхидрид на пивалоилова киселина в инертен разтворител с висока точка на кипене, като толуен, p-ксилен или в обикновен анхидрид на киселина от около 120° до 160° C. Формулировка B1 от защитения триметоприм 2 може да се постигне в инертен разтворител, напр. дихлорометан, дихлороетан, за предпочитане дихлорометан с дихлорометил-метил етер и киселина на Lewis, напр. калаен тетрафторид при 0° до -30°, за предпочитане при -10° C. Алтернативно, съединение от формула 3 може също да бъде синтезирано посредством защита A2 от съединение 4 със анхидриди на киселини, напр. оцетен анхидрид, анхидрид на метил-пропионова киселина или анхидрид на пивалоилова киселина в инертен разтворител с висока точка на кипене като толуен, p-ксилен или обикновен анхидрид на киселина, за предпочитане анхидрид на метил-пропионова киселина до от около 120° C до 160° C. Карбонилация B2 от съединение от формула 5 може да бъде задействана в инертна атмосфера и разтворител, напр. тетраhydroфуран със паладиев тетракис като катализатор, въглероден окис и три-бутил калаен хидрид при 60° C до 80° C. Избирателната деметилация A3 може да се извърши в инертен разтворител, напр. дихлорометан, ацетонитрил, в комбинация с киселина на Lewis като алуминиев трихлорид, боров трихлорид, боров трибромид, манганов дихлорид, манганов дийодид, за предпочитане алуминиев трихлорид и

нуклеофил, напр. натриев йодид, диметилсулфид, диетилсулфид, тетрагидротиофен, за предпочитане натриев йодид при стайна температура до 40°C.

Стратегията на конвергентната синтеза на съединение по формула I заслужава допълнителен междинен продукт по формули 10 или 12. Началният материал по формула 7 е ацетилян (A4) с ацетил хлорид и киселина на Lewis като алуминиев трихлорид или калаен тетра-хлорид при стайна температура до междинния продукт по формула 8. Съединение по формула 8 може да бъде преобразувано посредством защита (B4) първо на азота със сулфонил хлорид, например бензил- или p-толуен-сулфонил хлорид с основа като триетиламин, пиридин в инертен разтворител при стайна температура до съединение по формула 9, следвано от бромиране (C4) с например бром, N-бромосукцинимид, мед (II), бромид, за предпочитане бромин на ацетилова група в диоксан до съединение по формула 10, или бромиране първо с например бром, N-бромсукцинимид, за предпочитане бром от 8 (B5) в инертен разтворител, като диоксан при стайна температура, до съединение по формула и последваща защита (C5) с ди-терт-бутил дикарбонат и основа на пиридин, например 2,6-диметил-пиридин с 4-диметиламино-пиридин като катализатор до съединение по формула 12 при стайна температура.

Алкилиране на съединение по формула 6 със съединение по формула 10 (A6) или 12 (A7) и последваща циклизация в инертен разтворител, например диметил формаид, тетраhydroфуран, за предпочитане тетраhydroфуран с основа като натриев карбонат, калиев терциарен бутоксид, за предпочитане калиев терциарен бутоксид при стайна температура до 40°C, за предпочитане при стайна

температура води до съединение по формули 13, респективно 15. Двете съединения по формули 13 и 15 са със снета защита (B6, B7) в смес от разтворители, например тетраhydroфуран, метилов алкохол, за предпочитане тетраhydroфуран и вода със силна основа като натриев или калиев хидроксид, за предпочитане натриев хидроксид от 40°C до 80°C, за предпочитане при 50°C до съединение по формула 14.

Редукцията A8, съответно A9 на кетоновата функционална група от съединение от съответно формули 13 и 15 може да бъде постигната с триметил-силан в трифлуоро оцетна киселина при стайна температура и води до съединенията от структура 16 и 17, както е показано на Схема 6.

Редукцията A10 на функцията на кетона от съединение по формула 14 може да бъде извършена с редуциращ агент, например натриев борохидрид, натриев циано борохидрид, цинков боро хидрид, натриев ацетоксиборохидрид, за предпочитане натриев цианоборохидрид, натриев борхидрид или цинков борохидрид в органичен разтворител като метанол, изопропанол, тетраhydroфуран диметоксиетан или техни смеси, за предпочитане изопропанол, или тетраhydroфуран при температура в диапазона от -20°C до 70°C, в зависимост от редуциращия агент, което води до целевото съединение I. Или, посредством двуетапна редукция B10 и C10 на съединение по формула 14, до междинният алкохол 14A и натриев борохидрид при -20°C или с катализатори на рутен при стайна температура и последваща редукция до крайното съединение I с натриев борохидрид при 0°C с боров трифлуорид или трифлуороацетатна киселина като катализатор.

Снемането на защита A11 и A12 на съединения по формула 16 и 17 може да се постигне в смес от органични разтворители, например тетраhydroфуран, метилов алкохол, за предпочитане тетраhydroфуран и вода със силна основа като натриев или калиев хидроксид, за предпочитане натриев хидроксид при 40°C до 80°C, за предпочитане при 50°C водещо до целевото съединение по формула I.

Съединението по формулите 2, 3, 5, 6, 8, до 17 са нови и са също обекти на изобретението. Те могат да бъдат приготвени съгласно поредиците реакции, разкрити в Схеми 1 до 8. Приготвянето на съединения, очертани в Схемите 1 до 8, са до голяма степен описани в подробности в примерите.

Както вече се спомена, съединението по формула I или негови фармацевтично приемливи соли притежават ценни антибактериални свойства. Тези съединения са активни срещу голям брой патогенни микроорганизми като например *S. aureus*, *P. carinii* и т.н. по силата на тяхната активност при подтискане на бактериална дихидрофолатна редуктаза (DHFR). Действието на съединение I е описано в патентната заявка PCT/EP 2004/007482.

Допълнителни обекти, преимущества и нови свойства на това изобретение стават видни за специалистите в тази област при изследване на следните примери, с които няма намерение да се ограничава обхвата на изобретението.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следните примери илюстрират изобретението в повече подробности. Примери 1 до 11 описват приготвянето на съединение 6, докато примери 12 до 16 описват приготвянето на съединението по формули 10 и 12 и примери 17 до 32 описват кондензацията на съединението по формула 6 с тези по формули 10 и 12 до крайния продукт по формула I.

Примери

Съединение по формула 4 може да бъде приготвено напр. съгласно M. Calas et al., Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther., 17 (6), 497 (1982). Съединение 7 може да бъде приготвено по аналогия с напр. W.B. Wright et al., J.Med.Chem., 11(6), 1164 (1968).

Всички други реагенти и разтворители са налични в готово състояние на пазара, например от Fluka или еквивалентни търговски доставчици. Температурите са дадени в градуси по Целзий.

Система LCMS

HPLC Колона 01: Обратна фаза, Atlantis dC₁₈ 3µm 4.6x75 mm колона.

Градиент 01:

Време мин	Поток мл	%A вода/10 mM мравчена киселина	%B Ацетонитрил
0,00	1,2	95	5
5,00	1,2	50	50
6,00	1,2	5	95
9,00	1,2	5	95
11,00	1,2	95	5
12,00	1,2	95	5

HPLC Колона 02: Обратна фаза, Waters C₁₈ 3.5 μm 3x20 mm колона

Градиент 02:

Време мин	Поток мл	%A вода/10 mM мравчена киселина	%B Ацетонитрил
0,00	0,7	95	5
3,00	0,7	5	95
3,50	0,7	5	95
3,60	0,7	95	5
4,50	0,7	95	5

Разтворител А: 10 mM мравчена киселина (мравчена киселина 377μл) бе добавена към вода с качество HPLC (1л, филтрирана с Millipore)

Разтворител В: Ацетонитрил с качество HPLC (Biosolve Ltd.)

Дължина на вълна: 210 нм до 400 нм.

HPLC апаратура тип: Finnigan Surveyor LC помпа, Finnigan Surveyor детектор с фотодиодна поредица (PDA) UV6000LP

MS апарат тип: Finnigan Surveyor MSQ Plus (ION TRAP), йонизационен режим ESI

Съкращения

AcOEt	Етилестер на оцетна киселина
AlCl ₃	Алуминиев трихлорид
CH ₃ CN	Ацетонитрил
DCM	Дихлорометан
DMAP	4-диметиламино пиридин
DMF	Диметилформаид
DMSO	Диметил сулфоксид
eq.	Еквивалент

AcOEt	Етилестер на оцетна киселина
iPAc	Изопропил ацетат
iPrOH	Изопропил алкохол
LC-MS	Хроматография с високо налягане на течност с MS проследяване
MgSO ₄	Манганов сулфат
MOM - Cl	Хлорометил-метилетер
mp	Точка на топене
NaHCO ₃	Натриев водороден карбонат
RT	Стайна температура
R _t (01)	Време за задържане на колоната/градиент 01
R _t (02)	Време за задържане на колоната/градиент 02
TBME	Терциарен бутил метил етер
tBuOK	Калиев терциарен бутиксид
TFA	Трифлуороацетатна киселина
THF	Тетрахидрофуран

Пример 1

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пираимидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 2 (R = C(CH₃)₃) (етап A1).

Разтвор на триметоприм (5 г, 17.24 ммол) в пивалов анхидрид (8.74 мл, 43.10 ммол, 2.5 eq.) бе подгрят за 2 ч. при 150°C под аргон. Беше добавен горещ AcOEt, и органичните слоеве бяха отмити с течен

NaHCO₃ 10%, вода и солен разтвор. След това, органичните слоеве бяха изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени. След това бяха рекристализирани от ТВМЕ за получаване 3.02 г от съединение 2 (R=C(CH₃)₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.35 (s, 1H), 8.21 (br s, 1 H), 7.65 (br s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.86 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 6 H), 1.31 (s, 9 H), 1.12 (s, 9 H). mp: 130-133°C.

Пример 2

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил] – изобутираמיד 2 (R = CH(CH₃)₂) (етап A1).

Разтвор на триметоприм (50 г, 172.4 ммол) в изобутирен анхидрид (100 г, 105 мл, 632 ммол, 3.6 eq.) бе нагрят за 2 ч. при 150°C под аргон. Топлият разтвор бе налят в 1 л циклохексан, откъдето той бавно кристализира. Продуктът бе отфилтриран и старателно измит с циклохексан (2x200 мл) за да се получи 70 г от съединение 2 (R = CH(CH₃)₂).

¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.42 (s, 1H, NH); 10.15 (s, 1H, NH); 8.41 (s, 1H, пиримидин); 6.41 (s, 2H, PhH); 3.81 (s, 2H CH₂); 3.70 (s, 6H, 2xOCH₃); 3.59 (s, 3H, OCH₃); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H, J=6.6 Hz, 2xCH₃); 1.01 (d, 6H, J=6.6 Hz, 2xCH₃ m.p.: 153-154°C. R_t (02) = 1.65мин.

Пример 3

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-изобутирамид 2 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап A1). Разтвор на триметиоприм (50 г, 172.4 ммол) в изобутирен анхидрид (62 г, 65.5 мл, 392 ммол, 2.3 ек.) бе нагрят за 2 ч. при 150°C под аргон и разбъркан с механична бъркалка. Разтворът бе охладен до 130°C и бе добавен 200 мл толуент (бистър разтвор), след това бяха бавно добавени 1000 мл ТВМЕ (след 500 мл започва кристализация) при силно разбъркване. Дебелата кристална пита бе разбъркана за 1 ч. при външна температура 100°C . След това кашата бе охладена до RT и разбъркана за 2 часа. Накрая кашата бе охладена до 10°C и разбъркана за 2 ч. Кристалите бяха филтрирани и измити три пъти с 90 мл ТВМЕ за премахване на остатъчна изобутирова киселина и анхидрид. Кристалите бяха изсушени при HV/ 70°C за 8 часа, за да се получи 70 г от съединение 2 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : 10.42 (s, 1H, NH); 10.15 (s, 1H, NH); 8.41 (s, 1H, пиримидин); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.01 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$, m.p.: $153\text{-}154^\circ\text{C}$. $R_f(02) = 1.65$ мин.

Пример 4

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 3 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап B1).

Към разтвор от 2 (1 г, 2.18 ммол, $R=C(CH_3)_3$ в DCM (5 мл), бе добавен дихлорометил метил етер (0.58 мл, 6.54 ммол). Разтворът бе охладен до -30°C преди бавно да се добави калаен хлорид (0.285 мл, 2.18 ммол). Сместа бе разбъркана при температура между -10°C и -5°C . При 0°C , реакционната смес бе налята в разтвор от 1- NK_3PO_4 . Сместа (рН 7-8) бе след това бурно разбъркана за 15 мин, два пъти извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият продукт бе пречистен посредством флаш хроматография върху силика гел (AcOEt/Циклохексан 7/3), за да се получи 709 г от съединение 3 ($R = C(CH_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 10.23 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.10 (s, 2 h), 3.96 (s, 3 H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H).

mp: 124-126 $^\circ\text{C}$.

Пример 5

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид 3 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап B1).

Към разтвор от 2 (70 г, 162 ммол, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) в DCM (500 мл), бе добавен дихлорометил метил етер (30 мл, 325 ммол). Разтворът бе охладен до -10°C преди бавно да се добави калаен хлорид (35 мл, 300 ммол). Сместа бе разбъркана при температура между -10°C и -5°C . Първоначално се оформи лепкава утайка (изисква се механично

разбъркване). След 1 ч. разбъркване при -5°C тя бе трансформирана в "хомогенна" суспензия.

При 0°C реакционната смес бе налята в разтвор от 300 мл, 1N K_3PO_4 и 200 мл 1M Na/K-тартарат при охлаждане в ледена баня. Сместа (pH бе настроено с разтвор на 4N NaOH до 7-8) и след това бе разбъркана за 15 минути до пълна хидролиза, след това бе извлечена с DCM (300 мл) заедно с AcOEt (500 мл). Органичният слой бе измит с 0.1N HCl разтвор (2x200 мл) и солен разтвор (2x300 мл), изсушава се над MgSO_4 , филтриран и изпарен. Продуктът, утаен по време на концентрация до около половината от началния обем, циклохексан (200 мл) бе добавен за по-нататъшно утаяване на продукта, който след това бе филтриран, за да се получи 50 г съединение 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : (s, 1H, NH); 10.27 (s, 1H, NH); 10.17 (s, 1H, CHO); 8.00 (s, 1H, пиримидин); 6.72 (s, 1H, PhH); 4.05 (s, 2H, CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2\times\text{CH}_3$), 1.01 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2\times\text{CH}_3$). m.p. $162\text{-}163^{\circ}\text{C}$.

$P_T(02) = 1.85$ минути.

Пример 6

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (етап B1).

Дихлорометил-метил етер (4.3 мл, 46.4 ммол, 2 eq.) бе разтворен в DCM (30 мл) и охладен от -15°C до -20°C в съд за реагиране с механична бъркалка. Към този разтвор бе добавен за 15 мин. калаен

хлорид (5 мл, 42,8 ммол, 1,8 eq.). Бистрият разтвор бе разбъркан при -18°C за 30 мин. След това, разтвор от 2 (10 г, 23.2 ммол, кристализиран от толуен и ТВМЕ) в DCM (40 мл) бе непрекъснато добавян за 60 мин, като от началото бе отделено жълто твърдо вещество, което превърна в плътна каша (зелено / жълта). След това кашата бе разбъркана при -15°C за два часа, при 10°C за един час и 30 мин. при -5°C . След това бяха добавени 40 мл DCM при -5°C и отделените кристали по повърхностния слой на разтворителя бяха отделени с бързо разбъркване за 15 минути. Рядката каша бе превърната в добре разбъркана смес от 35 г Na_2CO_3 (с един кристал вода) разтворена в 100 мл вода и 35 мл DCM при 10°C . Сместа бе разбъркана за 15 минути при RT и след това върната обратно в съда за реагиране за завършване на доработката, продължавайки разбъркването при RT. След бурно разбъркване за 30 минути при RT, слоевете бяха разделени и органичната фаза бе измита двукратно със смес от 30 мл наситен NaCl, 5 мл наситен Na_2CO_3 и 40 мл вода (необходими са няколко разклащания, водните фази трябва да показват рН от 7 до 8). Млечните водни фази бяха измити с 50 мл DCM и отделно с 30 мл DCM.

Органичните слоеве бяха изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени. Суровият бял кристален продукт бе кристализиран от DCM и ТВМЕ.

С 10.67 г от суровия материал бе приготвена каша в 25 мл DCM при 44°C при разбъркване за 30 мин и бавно добавяне на 100 мл ТВМЕ, като кашата бе разбъркана за 30 мин при 44°C и след това охладена до RT за 6 часа при разбъркване. Кристалите бяха

филтрирани и измити с 40 мл ТВМЕ, изсушени при дълбок вакуум/RT за 6 часа, за да се получи 9.6 г от съединение 3 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : (s, 1H, NH); 10.27 (s, 1H, NH); 10.17 (s, 1H, CHO); 8.00 (s, 1H, пиримидин); 6.72 (s, 1H, PhH); 4.05 (s, 2H, CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$) m.p. 162-163°C.

$R_f(02) = 1.85$ минути.

Пример 7

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметилпропиониламино)-5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид 5 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап A2).

Към разтвор 4 (5 г, 9.2 ммол, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) в анхидрид на пивал (4.1 мл, 20.24 ммол) бе добавен пиридин (1.65 мл, 20.24 ммол). Сместа бе нагрята при 120°C за 12 ч. Бе добавена HCl 0.25 N (25 мл) и сместта бе двукратно извлечена с AcOEt. Органичните слоеве бяха отмити последователно с вода, NaHCO_3 10%, след това вода и солен разтвор, изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени до сухо. Крайното съединение бе получено посредством флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/Диклохексан 1/1) за получаване на 2.5 г от съединение 5 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$). UV: 238 (282) nm.

Пример 8

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропионамино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 3 ($R = C(CH_3)_3$) (етап В2).

5 (1 г, 1.71 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в THF (10 мл) и сместа бе дегазирана с аргон. След това бе добавен паладиев тетракарбон (49.4 мг, 4 мол %). Сместа бе загрята до 70°C и бе подаден слаб поток от въглероден окис. Bu_3SnH (476 μl , 1.05 eq.) в 5 мл THF бе добавен бавно за период от 2.5 ч. След 12 ч. при 70°C , съединение 3 ($R = C(CH_3)_3$) бе изолирано с флаш хроматография. Аналитичните данни са сравними със съединението от Пример 4.

Пример 9

Този пример илюстрира приготвянето на N-[4-(2,2-Диметил-пропионамино)-5-(2-формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид 6 ($R = C(CH_3)_3$) (етап А3).

Под аргон, 3 (2 г, 4.11 ммол, $R = C(CH_3)_3$) бе разтворен в DCM (10 мл). $AlCl_3$ (823 mg, 6.17 ммол) бе добавен към сместа при 0°C . Разбъркването продължи при RT за 10 минути до пълно разтваряне на $AlCl_3$. Бе добавен натриев йодид (616 мг, 4.11 ммол) и след 30 мин. бе добавено 0.5 мл ацетонитрил. Реакцията бе проверена с LCMS, и бяха добавени 0.5 мл ацетонитрил за завършване на реакцията. Реакционната смес след това бе налята в 1 N K_3PO_4/DCM двуфазен разтвор. Двете фази бяха разделени. Течните слоеве бяха двукратно извлечени с $AsOEt$ и органичните слоеве бяха измити с вода и солен

разтвор, след това изсушени върху $MgSO_4$, филтрирани и изпарени.

Съединение 6 ($R=C(CH_3)_3$) бе получено след пречистване с колонна хроматография върху силикагел отмит с $AcOEt$ /циклохексан 6/4 (1.2 г).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.07 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 h), 3.80 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H). mp: 110-112°C.

Пример 10

Този пример илюстрира приготвянето на N-[5-(2-Формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираמיד 6 ($R = CH(CH_3)_3$) (етап А3).

Под аргон, 3 (4 г, 8.7 ммол, 1 eq. $R = (CH(CH_3)_2)$) бяха разтворени в DCM (36 мл). Към сместа при RT бяха добавени алуминиев трихлорид (3.48 г, 26.1 ммол, 3 eq.) и натриев йодид (2 г, 13.3 ммол, 1.5 eq.). Сместа бе разбъркана за 20 мин преди да се добави ацетонитрил (2.4 мл) и след това подгрята до 40°C. Разбъркването при 40°C продължи за 3.5 ч. Сместа бе охладена до RT, разредена със 75 мл DCM и закалена с добавяне към реакционната смес до 30 мл ледена вода, след това бавно бе добавена 2,5 мл концентрирана солна киселина, която помага за разтваряне на жълтата утайка. Органичният слой бе разделен и водният разтвор беше извлечен още веднъж с DCM (75 мл). Комбинираните органични слоеве бяха измити със солен разтвор (50 мл), два пъти с разтвор на натриев бикарбонат направен от 50 мл, наситен натриев бикарбонат ($NaHCO_3$) + 150 мл вода (2 x 100 мл), 0.1 N разтвор на HCl (50 мл) и отново солен разтвор (1 x 50 мл). Полученият в резултат жълтеникав разтвор бе изсушен върху $MgSO_4$

и концентриран. Маслената утайка бе кристализирана от етил ацетат (6 мл) и дихлороетан (2.4 мл) с първо нагряване до 50°C, след това охлаждане до 4°C. След филтрация, изходният разтвор бе концентриран наполовина и съхранен при 4°C за получаване на втора култура кристали. Като цяло бе изолирано 2.48 г от съединение 6 (R = CH(CH₃)₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H, 8.04 (s, пиримидин 1H); 6.44 (s, CH₂, 2H), 4.15 (s, CH₂, 2H), 3.93 (s, OCH, 3H); 3.90 (s, OCH₃, 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH₃, 12H).

Пример 11

Този пример илюстрира приготвянето на N-{5-(2-Формил-3-хидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутириламино-пиримидин-2-ил]-изобутираמיד 6 (R = CH(CH₃)₂) (етап А3).

Под аргон, 3 (3 г, 6.54 ммол) бе разтворен в DCM (28 мл) при RT (15 минути). Разтворът бе охладен до 0°C за 30 мин. AlCl₃ (2.07 г, 15.52 ммол, 2.3 eq.) бе добавен наведнъж към охладения разтвор. Цветът на разтвора се променя от жълт до тъмно жълт в рамките на 30 мин. и AlCl₃ се разтваря при разбъркване за 30 мин при 0°C. След това, бе добавен NaI (1.5 г, 10 ммол, 1.5 eq.) и сместа бе загрята до 30°C. След 10 минути разбъркване, бавно се добавя ацетонитрил (1.6 мл). След 2 ч. разбъркване при 30°C бе добавено допълнително 0.2 мл ацетонитрил. След 4 ч. разбъркване при 30°C температурата на реакцията бе повишена до 35°C за 1 ч., през това време се отделят кристали. Кашата бе охладена до RT и след това налята в добре разбъркана смес от 20 мл DCM и 30 мл вода съдържаща 2 мл

концентрирана HCl (охладена до 10°C). След разбъркване за 10 минути, бистрата жълта смес бе налята обратно в реакционния съд и разбъркването продължи, докато всички утайки бяха разтворени (около 30 мин). Органичната фаза бе отделена и измита с 25 мл от смес от 10 мл 1-N HCl и 15 мл вода и 25 мл от смес от 10 мл NaCl и 15 мл вода, водните слоеве бяха извлечени двукратно с 20 мл DCM. Комбинираният органичен разтвор бе изсушен с MgSO₄, филтриран и изпарен. Жълтата кристална утайка (2.62 г) бе кристализирана от DCM/ТВМЕ, за да се получи 2.48 г от съединение 6 (R = CH(CH₃)₂).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H), 8.04 (s, пиримидин, 1H); 6.44 (s, ArH, 1H), 4.15 (s, CH₂, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 3H); 3.90 (s, OCH₃, 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH₃, 12H).

Пример 12

Този пример илюстрира приготвянето на 3-Ацетил-5-хлоро-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 8 (етап А4).

Алуминиев трихлорид (36,ф, 270 ммол) бяха добавени бавно към суспензия от 7 (30 г, 135 ммол) в DCM (675 мл) при 0°C под Ag. Реакционната смес бе разбъркана за 30 мин и бе добавен на капки ацетил хлорид (9.6 мл, 135 ммол) при 0°C. Златистожълтата реакционна смес бе разбъркана за още един час, докато реакцията бе завършена (потвърждение с LC-MS).

След това реакционната смес бе налята върху лед (250 мл). pH бе регулиран до pH 4.5 с добавяне на 4 N разтвор на NaOH (80 мл).

Фазите бяха разделени и водният слой бе извлечен с DCM (2 x 200 мл). Всички събрани органични слоеве, след това бяха измити с вода и солена разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени. Съединение 8 бе получено като бежово твърдо вещество и се използва за следващата реакция без по-нататъшно пречистване.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.6 (br s, 1H), 8.15 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J_1=2.6$ 8.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), m.p. 150-155°.

Пример 13

Този пример илюстрира приготвянето на 3-Ацетил-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилска киселина 9 (етап В4).

40 g (151,1 mmol) от 8 бяха разтворени в DCM (250 ml) от RT под Ar . След това, бяха добавени триетиламин (36,4 ml) и тозилхлорид (31,7 g, 166,2 mmol) и реакционната смес беше разбърквана цяла нощ. Излишекът тозилхлорид беше охладен с прибавяне на 15 ml разтвор амоняк във вода (24%) към реакционната смес. След 10 мин. разбъркване, сместа беше измита с 0,1 N разтвор на NaOH (50 ml) и солена разтвор (50 ml). Органичните фази бяха изсушени над $MgSO_4$. След изпаряване на комбинираната органична фаза наполовина, 500 ml циклохексан бяха добавени, докато продуктът започна да се утаява. Реакционната смес бе отново изпарена до около 200 ml. След това, утайката бе филтрирана и измита с циклохексан. Изсушаване под дълбок вакуум за получаване на 51.7 g бял прах.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.29 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3 H), m.p.: 96-100 $^\circ\text{S}$.

Пример 14

Този пример илюстрира приготвянето на 3-(2-Бromo-ацетил)-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1H-индол-2-карбоксилова киселина-диметил-амид 10 (етап C4).

Разтвор от 9 (25 г, 59.7 ммол) в диоксан (250 мл) бяха охладени с водна баня и след това, бе добавен на капки 2 M разтвор на бром (9.55, 1eq.) в DCM. Охлаждането на реакционната смес бе продължено и реакцията проследена с HPLC. След пълно добавяне на брома, реакционната смес бе охладена до сухота. 1л от AcOEt бе добавен и органичният слой бе измит с наситен NaHCO_3 , солен разтвор и след това изсушен над MgSO_4 . Очакваното съединение 10 след това бе рекристализирано от горещ AcOEt (100 ml) за получаване на 18.2 г.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.28 (d, $J=2$ Hz 1 H), 7.97-8.01 (m, 3 H), 7.37 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=2$ Hz 1 H), 7.28 (d, $J=8$ Hz, 2 H), 4.23-4.48 (AB система, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), m.p. 142-146 $^\circ\text{C}$.

Пример 15:

Този пример илюстрира приготвянето на 3-(2-Бромо-ацетил)-5-хлоро-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 11 (етап B5).

A2M разтвор на бром (3 г, 0.5 eq.) в DCM (10мл) бе добавен на капки към разтвор на 8 (10 г, 37.88 ммол) в диоксан (120 мл) при RT. Сместа бе разбъркана 30 мин, след това друг разтвор на 2 M бром (0.25 eq.) в DCM бе добавен. Реакцията бе проследена с HPLC и бе добавен още бромов разтвор в DCM(1 eq.) за завършване на реакцията.

След добавяне на брома напълно, хидро бромидната сол на индола започна да се утаява. Сместа бе изпарена до сухо и след това бе добавен AcOEt (100 мл). Органичният слой бе измит с NaHCO₃ 2% (50мл), вода (50 мл) и солен разтвор (30 мл), изсушен над MgSO₄, филтриран и изпарен до сухота. Очакваното съединение беше след това рекристализирано от горещ AcOEt (150 мл) за получаване 9.1 г от съединение 11.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.66 (бр с, 1H), 8.09 (d, J=2Hz 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J₁= 8.4 Hz, J₂= 2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.07 (s., 3H), 2.82 (s, 3 H).

m.p. 165-170° C (с разпадане)

Пример 16

Този пример илюстрира приготвяне на 3-(2-Бромо-ацетил)-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-терт-бутил естер на карбоксилна киселина 12 (етап C5).

Към разтвор от 11 (11 мг, 32 ммол) в смес от TNF/CH₃CN (50 мл, 1/1) се добавя 2,6-лутидин (4.47 мл, 38.4 ммол), последван от (Voc)₂O (9.07 г, 41.6 ммол). Началният материал не бе напълно разтворен, когато бе добавен DMAP (391 г, 3.2 ммол), неразтворимото съединение бързо се разтвори и реакцията бавно се обърна в жълто/оранжево. След 15 мин, реакцията бе вече завършила. Сместа бе изпарена до сухота, след това бе добавен AcOEt (300 мл) и органичните слоеве бяха измити трикратно с HCl 0.1 N (50 мл), вода (100 мл) и солен разтвор (50 мл). Органичните слоеве бяха изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени. Очакваното съединение бе рекристализирано от AcOEt (или циклохексан/AcOEt 8/2: 100 мл) за получаване на 9.9 г от съединение 9.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.16(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.51-7.48 (dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2.8 Hz, 1 H), AB система [4.53 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.6 Hz, 1H)], 3.04 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). m.p. 110°-115°C.

Пример 17

Този пример илюстрира приготвянето на 3-[4-(2,4-Бис-изобутириламино-пиримидин-5-илметил)6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 13 (R = CH(CH₃)₂) (етап A6).

Филтриран разтвор от tBuOK (1.14 г, 0.95 eq.) в TNF (10 мл) бе добавен към разтвор от 6 (5 г, 11.26 ммол, R = CH(CH₃)₂) в TNF (40 мл). Сместа бе разбъркана 30 мин при RT преди да се добави бавно 10 (5.35 г, 10.725 ммол). След 1 ч., бе добавен още tBuOK (184 г, 0.15 eq.). След един час, реакцията бе завършена. Сместа бе налята в разтвор от HCl 0.05 N, извлечен трикратно с AcOEt. Органичните

слоеве бяха изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени до сухота. Съединение 13 ($R=CH(CH_3)_2$) бе използвано за следващата реакция без по-нататъшно пречистване (етап B6). $R_1(02) = 2.75 \text{ min}$.

Пример 18

Този пример илюстрира приготвянето на 3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил} -5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 13 ($R=C(CH_3)_3$) (етап A6).

Разтвор от 10 (1.03 г, 2.08 ммол) в 8 мл DMF бе охладен до $0^\circ C$ и бе добавен разтвор от (0.98 г, 1 ек., $R = C(CH_3)_3$). След това, бе добавен калциев карбонат (0.86 г, 3 ек.) и разтворът бе загрят до RT. След 16 ч. разбъркване при RT EtOAc (150 мл) бе добавен с 0.1 N HCl (100 мл) и измит двукратно с вода (200 мл) и солен разтвор. Водните слоеве бяха измити с допълнителен EtOAc (100 мл). Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени върху $MgSO_4$, филтрирани и изпарени до сухота. Суровият материал бе пречистен с флаш хроматография върху силикагел (AcOEt/циклохексан 6/4) за получаване на 0.93 г от съединение 13 ($R = C(CH_3)_3$).

Пример 19

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карнонил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина 14 (етап B6).

Суровият материал 13 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) бе разтворен в THF/H₂O (30 мл, 3/1), NaOH (2.145 г, 53.625 ммол) бе добавен и сместа бе загрята в продължение на 4 ч при 50°C. След това сместа бе налята в солен разтвор и извлечена трикратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор, и изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота за получаване на 6.2 г от суров материал 14. Суровият материал бе разтворен в MeOH (18 г), бяха добавени 35 мл iPrOH и 20 г разтворител бяха отделени под вакуум (41°C, 110 мбар). Бяха добавени 15 мл от iPrOH към суспензията. След 1 ч 5 г от разтворителя бяха премахнати под вакуум (41°C, 110 мбар), след това бяха добавени 15 мл iPrOH и бяха отфилтрирани, измити с 20 мл от iPrOH и изсушени под дълбок вакуум за получаване на 5.0 г от съединение 14, като месилатна сол с 1 еквивалент от iPrOH.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 12.8 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.96 (s+br s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d+br s, J=8.4 Hz, 3H), 7.34 (d, J=2Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.36 br s, 1H), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.99 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H, MeSO₃H), R_t (02)= 1.33 мин.

Пример 20

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-или-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбиксилна киселина, месилатна сол 14 (реакция в един съд на етапи А6 и В6).

Леко мътен разтвор от tBuOK (8.62 г, сържание 97%, 74.54 ммол, 1.05 eq.) в THF (170 мл, прясно дестилиран над натрий) бе добавен на капки за период от 25 мин към бурно разбъркван бледо

жълт разтвор от 6 (38.2 г, съдържание 955, 81.64 ммол, 1.15 eq.) в THF (330 мл, прясно дестилиран над натрий) 20°C. По време на добавянето на разтвор на tBuOK бе наблюдаван екзотермичен ефект (вътрешната температура се повиши бавно от 20°C до 24°C) и бе образувана интензивна жълта суспензия. Сместа бе разбъркана 90 мин при 20°C. Съединението 10 (37.2 г, съдържание 955, 70.99 ммол, 1 eq.) бе добавено като една порция под форма на прах. Суспензията бе разбъркана за 90 мин при 25°C и бе наблюдавана смяна на цвета от жълто към оранжево. След това, tBuOK (0.493 г, съдържание 97%, 4.26 ммол, 0.06 eq.) бяха добавени като прах. Сместа бе разбъркана за още 90 мин при 30°C. Бе добавен разтвор на натриев хидроокис (110 мл, 440 ммол, 4 M, 6.2 eq.) и цветът на разтвора се промени до тъмно жълто. Сместа бе разбъркана за 135 мин при 56°C (вътрешна температура). Сместа бе охладена до RT и рН бе снижен до приблизително 6.5 с добавяне на воден разтвор на HCl (75 мл, 300 ммол, 4 M). Наситен разтвор на NaHCO₃ (700 мл) бе добавен внимателно, наблюдава се слабо образуване на CO₂. Сместа бе извлечена с етил ацетат/изопропанол 85/15 (2x1600 мл). Органичните слоеве бяха измити с вода/солен разтвор 90/10 (2x200мл) и солен разтвор (1x200 мл), филтрирани през пробка от Селит, комбинирани и изпарени до сухота. Получената в резултат жълта пяна бе държана под дълбок вакуум и RT за 16 ч.

Суровият материал (45 г, съответства на 70.2 ммол) бе разтворен в метанол (140 мл) за получаване на тъмно жълт разтвор. След добавяне на метаносулфонова киселина (5.28 мл, 81.4 ммол, 1.146 eq.) при RT, бе добавен изопропанол (224 мл) и бистрият разтвор бе отделен. Сместа бе разбъркана за 1 ч при RT за образуване на бледо жълти кристали. След това, разтворителите (около 150 мл) бяха бавно

дестилирани при 40°C и 180 мбар. Утайката става по интензивна и бавно се трансформира в жълти кристали. Суспензията бе разбъркана за 2 ч при 45°C и след това кашата бе бавно охладена до RT в рамките на 90 мин. След рабъркване на суспензията за 6 ч при RT, кристалите бяха филтрирани и измити с изопропанол/метанол 95/5 (200 мл) за получаване на 42.5 г жълти кристали от съединение като месилатна сол с 1 еквивалент от iPrOH.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.8 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 8.36 (b s, 1 H), 7.96 (s +br s, 2 H), 7.55 (d + br s, $J=8.4$ Hz 3 H), 7.34 (d, $J= 2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1 H), 4.36 (br s, 1 H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H). 2.99 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H, MeSO_3H). $R_t(02) = 1.33$ min.

Пример 21

Този пример илюстрира приготвянето на 3-[4-(2,4-Бис-изобутириламино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-5-хлоро-2-диметилкарбонил-индол-1-терт-бутил естер на карбоксилна киселина 15 ($\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) (етап А7).

Филтриран разтвор на tBuOK (1.14 г, 0.95 eq.) в THF (10 мл) бе добавен към разтвор на 6 (5 г, 11.26 ммол, $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) в THF (40 мл). Сместа бе разбъркана за 30 мин при RT преди бавно да се добави 12 (4.75, 10.725 ммол). След 1 ч, бе добавено още tBuOK (184 г, 0.15 eq.). След още 1 ч., реакцията бе завършена. Сместа бе налята в разтвор от HCl 0.05 N, извлечена трикратно с с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това, изсушени върху MgSO_4 , филтрирани и изпарени до сухота.. Съединение 15 ($\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) бе използвано за следващата реакция без по-нататъшно пречистване $R_t(01) = 7.77$ min.

Пример 22

Този пример илюстрира приготвянето на 3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил}-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индил-1-терт-бутил естер на карбоксилова киселина 16 ($R=C(CH_3)_3$) (етап А7).

Филтриран разтвор от tBuOK (452 мг, 0.95 eq.) в THF (3 мл) бе добавен към разтвор от 6 (2 г, 4.24 ммол, $R=C(CH_3)_3$) в THF (20 мл). Сместа бе разбъркана 5 мин при RT преди да се добави на капки разтвор от 12 (1.88 г, 4.24 ммол) в THF (10 мл). След 1ч бе добавен още tBuOK (119 мг, 0.25 eq.). След 1ч сместа бе налята в разтвор от HCl 0.1 N, извлечен трикратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити с вода и солен разтвор, след това изсушени над $MgSO_4$, филтрирани и изпарени за сухота за получаване на суров 15 ($R = C(CH_3)_3$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1 H), 8.07(s, 1H), 8.01 (d, $J=9.2$ Hz., 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.50 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 6.64 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 2h), 3.75 (s, 3h), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 0.99 (s, (H).

R_t (01) = 8.15 min.

Пример 23

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-или-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина, месилатна сол 14 (етап В7).

Суровият материал 15 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) бе разтворен в THF/ H_2O (30 мл 3/1), NaOH (2.15 г, 53.63 ммол) бе добавен и сместа бе нагрята за 4 ч при 50°C . След това, сместа бе налята в солен разтвор и извлечена трикратно с AcOEt. Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор, след това изсушени над MgSO_4 , филтрирани и изпарени до сухота за получаване на 6.2 г от суров материал 14. Суровият материал бе разтворен в MeOH (18 г), бяха добавени 35 мл от iPrOH и бяха отделени 20 г разтворител под вакуум (41°C , 110 мбар). Към суспензията бяха добавени 15 мл iPrOH. След 1 ч 5г разтворител бяха отделени под вакуум (41°C , 110 мбар)., след това бяха добавени 15 мл iPrOH и сместа бе оставена за 1 ч при RT и 2 ч при 4°C . Бяха отделени 11 г от разтворителя и накрая бяха добавени 15 мл iPrOH и суспензията бе държана 18 ч при 4°C . Кристалите бяха филтрирани, измити с 20 мл iPrOH и изсушени под дълбок вакуум за получаване на 5.3 г от съединение 14 като месилатна сол с 1 еквивалент iPrOH имащ същият NMR даден в Пример 19.

Пример 24

Този пример илюстрира приготвянето на 3-{4-[2,4-Бис-диметил-пропиониламино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил}-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1H-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 16 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (етап A8).

Съединение 13 (0.065 мг, 0.075 ммол, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) бе разтворено в DCE (1 мл) и BF_3OEt_2 (28 μl , 3 eq.). След добавяне на триетил-силан (36 μl , 3 eq.) сместа бе разбъркана при 85°C за 1 ч. След охлаждане до RT, реакционната смес бе разрежена с DCM (15 мл), измита с вода

(трикратно 15 мл) и солен разтвор, изсушена над $MgSO_4$ и разтворителят бе дестилиран. Суровата смес от съединение 16 ($R=C(CH_3)_3$) бе използвана в следващия експеримент без понататъшно пречистване..

Пример 25

Този пример илюстрира приготвянето на 3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропионил-амино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил}-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-терт-бутил естер на карбоксилна киселина 17 ($R=C(CH_3)_3$) (етап А9).

Съединение 15 (0.12 г, 0.147 ммол, $R=C(CH_3)_3$) бе разтворено в DCE (2 мл) и бе добавен BF_3OEt_2 (55 μ l, 3 eq.). След добавяне на триетил-силан (70 μ l, 3 eq.) бе разбъркано при $85^\circ C$ за 1 ч. След охлаждане до RT, реакционната смес бе разрежена в DCM (15 мл), измита с вода (трикратно, 15 мл) и солен разтвор, след това изсушена върху $MgSO_4$ и изпарена до сухота. Суровата смес от съединение 17 ($R=C(CH_3)_3$) бе използвана в следващия експеримент без понататъшно пречистване.

Пример 26

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина I (етап А10).

Месилатната сол 14 (4.88 г, 6.932 ммол) бе разтворена във вода (50 мл). Бе добавен $AcOEt$ (50 мл) и след това сместа бе закалена с

NaHCO₃ 10% (50 ml) и интензивно разбъркана. Органичните слоеве бяха отделени и водните слоеве бяха извлечени с AcOEt (50 ml). Комбинираните органични слоеве бяха измити с вода (100 ml), солен разтвор (50 ml) и изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота. Бе добавен iPrOH (30 ml) към жълтеникавото съединение, след това бе добавен NaBH₄ (352 mg, 9.317 mmol) и сместа бе нагрята при 50°C в продължение на 3 ч. Бе добавена вода (50 ml) и сместа бе извлечена 3 пъти с AcOEt (50 ml всеки път). Органичните слоеве бяха измити с NaOH 0.2N (50 ml), след това със солен разтвор (50 ml), изсушени върху MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота. След това бяха рекристализирани от iPrOH за получаване на 2,75 от съединение I.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 11.64 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂= 2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.09 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.94 (s, 6H).

R_t(01) = 4.51 мин, R_t (02) = 1.45 min.

Пример 27

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина I (етап A10).

Месилатната сол от съединение 14 (+1 iPrOH) (1.7 г, 2.4 mmol) бе суспензирана в iPrOH (6 ml) и диметоксиетан (4 ml). Тази каша бе охладена в ледена вана (0°C, 30 мин), след това бяха добавени бавно NaBH₄ (364 mg, 9.64 mmol, 4 eq.) (силно отделяне на H₂). След 5 мин, се появи бистър жълт разтвор. След 2 ч. 14 бе напълно редуцирано до

алкохола 14А. Разтворът бе подгрят до 35°C и държан при тази температура за 5 ч. Реакционната смес бе охладена в ледена вана и бавно бе добавена 1N HCl (15 мл). Разтворът бе разбъркан при RT за 1 ч. Половината от органичните разтворители бяха отделени и бе добавен етилацетат (20 мл). След добавяне на 5% NaOH (6 мл) и наситен NaCl (10 мл), слоевете бяха отделени и водният слой бе извлечен с допълнителен етилацетат (20 мл). Органичните слоеве бяха филтрирани през Celite и изпарени до сухота (1.41 г). Жълтата пяна бе разтворена в метанол (2 мл), отделена и кристализирана за 24 ч. Кристалите бяха филтрирани и измити с 10 мл iPrOH/MeOH (1:1). Кристалите бяха изсушени над HV/RT до добиване на 1.2 г от съединение I, имащо същия NMR даден в Пример 26.

Пример 28

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1Н-индол-2-диметил амид на карбоксилна киселина I (етап А10). Месилатната сол 14 (6% изопропанол) (20.0 г, 29.8 ммол) бе суспензирана в тетраhydroфуран (THF) (200 мл) при RT. Тази каша бе охладена с етанолова баня оборудвана с Cryocool (-25°C, 1 ч), след това бавно бе добавен на капки Zn(BH₄)₂ (1.5 мол eq., 1.5 М разтвор в THF, 30 мл) (известно отделяне на H₂) на три части (3 x 10 мл на всеки 15 мин). След още 15 мин разбъркване кашата бе загрята до 0°C. Непрекъснато бе добавян разтвор на HCl (1 eq, 4 М разтвор в диоксан, 7.45 мл, 124 μ л/мин) за 1 час. Разтворът бе разбъркан за още 15 мин при 0°C и след това оставен да се затопли до 20°C за период от 2 ч. Бистрият жълт разтвор бе охладен до 0°C в ледена вана и вода (80 мл) бе бавно добавена за период от 25 мин. Един час по-късно, 37% HCl

във вода (100 мл) бе добавена на капки при 0°C за 10 мин и разтворът бе разбъркан за 14 часа при RT. Реакционната смес бе охладена до 0°C в ледена вана и 10 N NaOH (140 мл) бяха добавени бавно. Разтворът показва стойност на рН приблизително 9. Бледожълтият разтвор бе извлечен 3 пъти със смес от етилацетат (85:15, 3x400 мл). Органичните слоеве бяха продължително измити с вода/10 N NaOH (80:20, 100 мл), вода/наситен NaCl (10:40, 50 мл) и двукратно с вода/наситен NaCl (5:45, 50 мл). Органичните слоеве бяха изсушени с натриев сулфат и изпарени до сухота. Жълтото твърдо вещество бе разбъркано в метанол (30 мл, при 45°C за 3 часа, като пяната бе преобразувана в кристална утайка. След това кашата бе разбъркана за 24 ч. при RT. Кристалите бяха филтрирани и измити с 20 мл метанол и изсушени при HV/RT за 14 ч. за получаване 13.56 г от съединение I имащо същото NMR дадено в Пример 26.

Пример 29

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-ил]-хидрокси-метил]-1Н-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина 14А (етап В10).

Месилатната сол на съединението 14 (100 мг, 0.155 ммол) бе разтворена в смес от iPrOH/MeOH (2/0.5 мл). Реакционната смес бе охладена до -20°C, преди добавяне на натриев борохидрид (17.6 мг, 0.466 ммол). Сместа бе разбъркана за 1 ч при -20°C, след това бе добавен 0.1 N NaOH (5 мл). Сместа бе извлечена трикратно с AcOEt (15 мл всяко). Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор (50 мл), изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота.

Суровата смес, съдържаща съединение 14А, бе директно използвана в следващия етап. $R_t(02) = 1.32$ мин.

Пример 30

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1Н-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина I (етап С10).

Вторичният алкохол 14А (50 мг, 90.0 μ мол) бе разтворен в THF (2 мл). реакционната смес бе охладена до -20°C , и бавно бе добавен $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (34 μ л, 50%). След всяка капка $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, цвета на сместа преминава във виолетов, след това виолетовият цвят отново изчезва. След пълно добавяне на $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, виолетовият цвят бе непроменен в продължение на 3 мин, преди връщане към бледожълт разтвор. Реакцията бе завършена след 5 мин и след това бе добавен NaOH 0.1 N (10 мл). Сместа бе извлечена двукратно с EtOAc (всеки път по 15 мл). Органичният слой бе измит със солен разтвор (50 мл), изсушен над MgSO_4 (50 ml), филтриран и изпарен до сухота, за получаване на крайното съединение I, имащо същите LCMS сигнали дадени в Пример 26.

Пример 31

Примерът илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1Н-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина I (етап A11).

Суровият материал от Пример 20 (съединение 16, $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$) бе разтворен в метанол (2 мл) и след добавяне на 4N NaOH (10 eq.)

разтворът бе разбъркан за 3 ч при 50°C. След охлаждане до RT сместа бе извлечена двукратно с EtOAc (20 мл всеки път). Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор (50 мл), изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота за получаване на крайното съединение I имащо същите LCMS сигнали дадени в Пример 26.

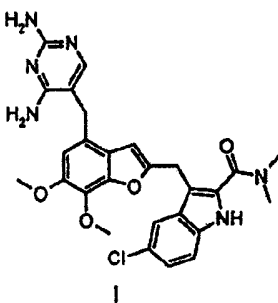
Пример 32

Този пример илюстрира приготвянето на 5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-1H-индол-2-диметил-амид на карбоксилна киселина I (етап A12).

Суровият материал от Пример 21 (съединение 17, R=C(CH₃)₃) бе разтворен в метанол (2 мл) и след добавяне на 4N NaOH (10 eq.) разтворът бе разбъркан за 3 ч при 50°C. След охлаждане до RT сместа бе извлечена двукратно с EtOAc (30 мл всеки път). Органичните слоеве бяха измити със солен разтвор (50 мл), изсушени над MgSO₄, филтрирани и изпарени до сухота за получаване на крайното съединение I, имащо същите LCMS сигнали дадени в Пример 26.

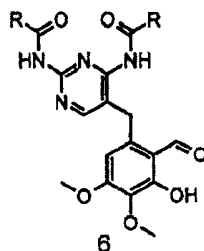
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Процес за производство на съединението по формула I



Формула I

започващ с нов междинен продукт по формула 6

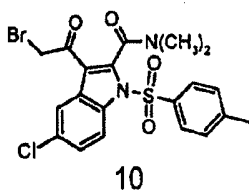


Формула 6

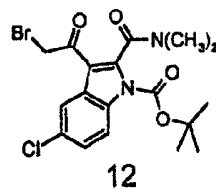
където

R представлява $-C(CH_3)_3$ или $-CH(CH_3)_2$,

реагиращо съединението по формула 6 със съединение по формула 10 или 12



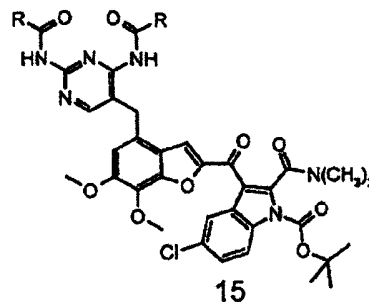
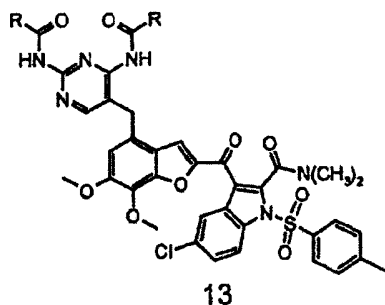
Формула 10



Формула 12

където R има значението дадено във формула 6 по-горе,

за получаване на съединението, съответно по формули 13 или 15

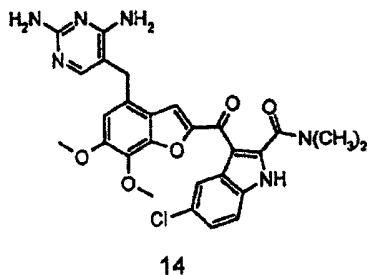


Формула 13

Формула 15

където R има значението дадено във формула 6 по-горе,

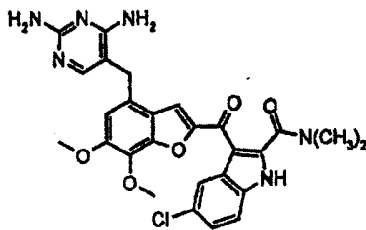
снемайки защита от новите съединения по формула 13 или 15 за получаване на нов междинен продукт 14



Формула 14

и трансформирайки кето карбонилната група от съединението по формула 14 посредством едно или двуетапна редукция, по начин известен по същество за получаване на целевото съединение по формула I.

✓ 2. Редукция от съединението по формула 14

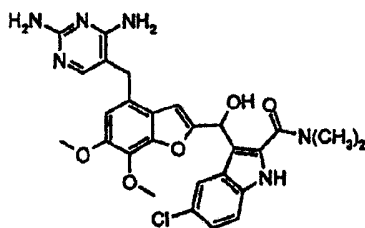


14

Формула 14

с борохидрид в температурен диапазон от -20°C до 70°C , в зависимост от приложения борохидрид,

или редукция в два етапа на съединение по формула 14 посредством новия междинен продукт по формула 14A



14A

Формула 14A

с използване в първия етап на натриев борохидрид при -20°C или катализатор от рутений при стайна температура и във втория етап натриев борохидрид при около 0°C с боров трифлуорид или трифлуороацетатна киселина като катализатор, за получаване на целевото съединение по формула I.

✓ 3. Нови междинни продукти, избрани от групата, състояща се от

N-[4-(2,2-Диметил-пропионамино)-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-
пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 2 ($R = C(CH_3)_3$),

N-[4-изобутириламино-5-(3,4,5-триметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-
изобутирамид формула 2 ($R = CH(CH_3)_2$),

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметокси-
бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 3 ($R =$
 $C(CH_3)_3$),

N-[5-(2-Формил-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-
пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 3 ($CH(CH_3)_2$),

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-
бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид формула 5 ($R =$
 $C(CH_3)_3$),

N-[5-(2-йодо-3,4,5-триметокси-бензил)-4-изобутириламино-пирими-
дин-2-ил]-изобутирамид формула 5 ($R = CH(CH_3)_2$),

N-[4-(2,2-Диметил-пропиониламино)-5-(2-формил-3-гидрокси-4,5-
диметокси-бензил)-пиримидин-2-ил]-2,2-диметил-пропионамид
формула 6 ($R = C(CH_3)_3$),

N-[5-(2-Формил-3-гидрокси-4,5-диметокси-бензил)-4-изобутирила-
мино-пиримидин-2-ил]-изобутирамид формула 6 ($R = CH(CH_3)_2$),

3-Ацетил-5-хлоро-1H-индол-2-диметиламид- карбоксилна киселина:
(формула 8),

3-Ацетил-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1Н-индол-2-диметиламид-карбоксилна киселина; (формула 9),

3-(2-Бromo-ацетил)-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1Н-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина; (формула 10),

3-(2-Бromo-ацетил)-5-хлоро-1-1Н-индол-2-диметиламид-карбоксилна киселина; (формула 11),

3-(2-Бromo-ацетил)-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-терт-бутил естер на карбоксилна киселина; формула 12),

3-[4-(2,4-Бис-изобутириламино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1Н-индол-2-карбоксилна киселина-диметил амин; (формула 13 (CH(CH₃)₂)),

3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропионил-амино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил}-1Н-(толуен-4-сулфонол)-1Н-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина; (формула 13 (R = C(CH₃)₃)),

5-Хлоро-3-[4-(2,4-диамино-пиримидин-5-ил-метил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-1Н-индоле-2-диметил-амид на карбоксилна киселина, месилатна сол (формула 14),

3-[4-(2,4-Бис-изобутъриламино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил]-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-

индол-1-tert-бутил естер на карбоксилна киселина; (формула 15 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)),

3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропиониламино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-карбонил}-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-tert бутил естер на карбоксилна киселина; (формула 15 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)),

3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропионил-амино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил}-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1Н-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина; (формула 16 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)),

3-[4-(2,4-Бис-изобутириламино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-5-хлоро-1-(толуен-4-сулфонил)-1Н-индол-2-диметиламид на карбоксилна киселина; (формула 16 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)),

3-{4-[2,4-Бис-(2,2-диметил-пропионил-амино)-пиримидин-5-илметил]-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил}-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-tert-бутил естер на карбоксилна киселина; (формула 17 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)),

3-[4-(2,4-Бис-изобутириламино-пиримидин-5-илметил)-6,7-диметокси-бензофуран-2-илметил]-5-хлоро-2-диметилкарбамоил-индол-1-tert-бутил естер на карбоксилна киселина; (формула 17 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)).