



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007134583/04, 10.02.2006

(30) Конвенционный приоритет:
18.02.2005 EP PCT/EP2005/001695

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2009 Бюл. № 9

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
18.09.2007(86) Заявка PCT:
EP 2006/001179 (10.02.2006)(87) Публикация PCT:
WO 2006/087140 (24.08.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу

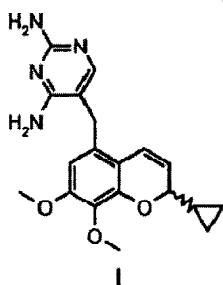
(71) Заявитель(и):
АРПИДА АГ (CH)

(72) Автор(ы):
ШНАЙДЕР Петер (CH),
ТАТАУИ Шуэб (FR),
БРАУН Мартин (CN),
ГРАЙФЕЛЬДИНГЕР-ПЕНАРУ Сорана (CH),
ЕГЕР Юрген (CH),
ШМИТТ Лоран (FR)

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ БЕНЗОФУРАНА

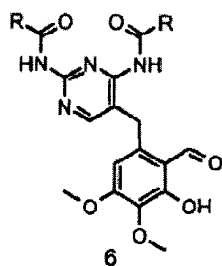
(57) Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы I

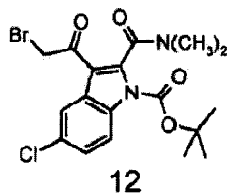
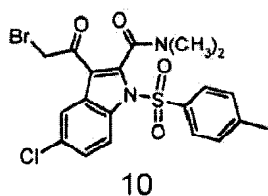


который включает в себя

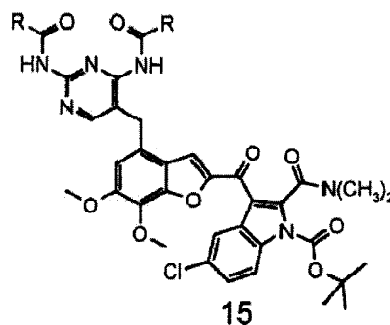
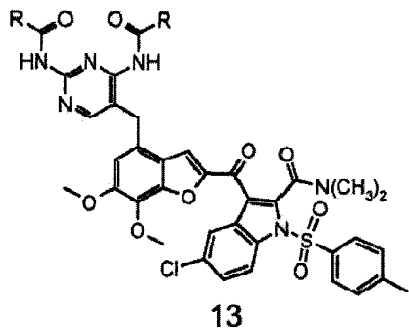
использование в качестве исходного соединения нового промежуточного соединения формулы 6

где R обозначает -C(CH₃)₃ или -CH(CH₃)₂,

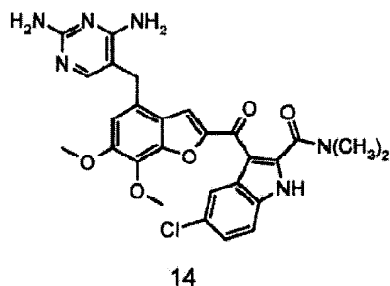
взаимодействие соединения формулы 6 с соединением формулы 10 или 12



где R имеет значение, указанное выше для формулы 6,
с получением соединения формулы 13 или 15 соответственно,

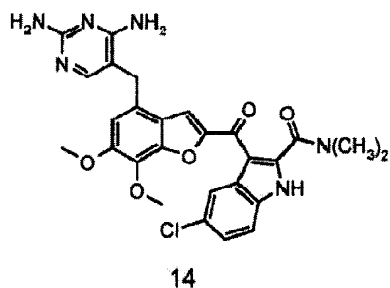


где R имеет значение, указанное выше для формулы 6,
удаление защитных групп нового соединения формулы 13 или 15 с получением нового
промежуточного соединения 14



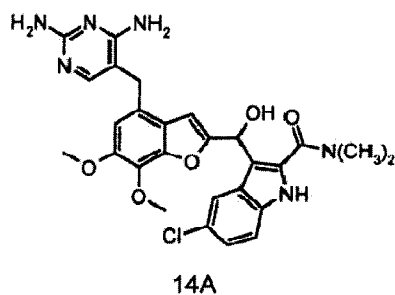
и превращение кетокарбонильной группы соединения формулы 14 путем одно- или
двухстадийного восстановления с помощью известного способа с получением целевого
соединения I.

2. Способ восстановления соединения формулы 14



либо боргидридом при температуре в интервале от -20 до 70°C, в зависимости от
используемого боргидрида,

либо путем двухстадийного восстановления соединения формулы 14 через новое
промежуточное соединения 14A



применением на первой стадии боргидрида натрия при -20°C или рутениевого катализатора при комнатной температуре, а на второй стадии боргидрида натрия приблизительно при -0°C с использованием трифторида бора или трифторуксусной кислоты в качестве катализатора с получением целевого соединения формулы I.

3. Новые промежуточные соединения, выбранные из группы, включающей в себя N-[4-(2,2-диметилпропиониламино)-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид формулы 2 ($R=C(CH_3)_3$),

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

N-[4-(2,2-диметилпропиониламино)-5-(2-формил-3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид (формула 3 ($R=C(CH_3)_3$)),

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

N-[4-(2,2-диметилпропиониламино)-5-(2-йод-3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид (формула 5 ($R=C(CH_3)_3$)),

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

N-[4-(2,2-диметилпропиониламино)-5-(2-формил-3-гидрокси-4,5-диметоксибензил)пиримидин-2-ил]-2,2-диметилпропионамид (формула 6 ($R=C(CH_3)_3$)),

N-[5-(2-формил-3-гидрокси-4,5-диметоксибензил)-4-изобутириламинопиримидин-2-ил]изобутирамид (формула 6 ($R=CH(CH_3)_2$)),

3-ацетил-5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 8),

3-ацетил-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 9),

3-(2-бромацетил)-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 10),

3-(2-бромацетил)-5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 11),

3-(2-бромацетил)-5-хлор-2-диметилкарбамоилиндол-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир; (формула 12),

3-[4-(2,4-бис-изобутириламинопиримидин-5-илметил)-6,7-диметоксибензофуран-2-карбонил]-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 13 ($R=CH(CH_3)_2$)),

3-[4-[2,4-бис-(2,2-диметилпропиониламино)пиримидин-5-илметил]-6,7-диметоксибензофуран-2-илметил]-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 13 ($R=C(CH_3)_3$)),

мезилат 5-хлор-3-[4-(2,4-диаминопиримидин-5-илметил)-6,7-диметоксибензофуран-2-карбонил]-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламида; (формула 14),

3-[4-(2,4-бис-изобутириламинопиримидин-5-илметил)-6,7-диметоксибензофуран-2-карбонил]-5-хлор-2-диметилкарбамоилиндол-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир; (формула 15 ($R=CH(CH_3)_2$)),

3-[4-[2,4-бис-(2,2-диметилпропиониламино)пиримидин-5-илметил]-6,7-диметоксибензофуран-2-карбонил]-5-хлор-2-диметилкарбамоилиндол-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир; (формула 15 ($R=C(CH_3)_3$)),

3-[4-[2,4-бис-(2,2-диметилпропиониламино)пиримидин-5-илметил]-6,7-диметоксибензофуран-2-илметил]-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 16 ($R=C(CH_3)_3$)),

3-[4-(2,4-бис-изобутириламинопиримидин-5-илметил)-6,7-диметоксибензофуран-2-илметил]-5-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 16 ($R=CH(CH_3)_2$)),

3-[4-[2,4-бис-(2,2-диметилпропиониламино)пиримидин-5-илметил]-6,7-диметоксибензофуран-2-илметил]-5-хлор-2-диметилкарбамоилиндол-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир; (формула 17 ($R=C(CH_3)_3$)),

3-[4-(2,4-бис-изобутириламинопиримидин-5-илметил)-6,7-диметоксибензофуран-2-илметил]-5-хлор-2-диметилкарбамоилиндол-2-карбоновой кислоты диметиламид; (формула 17 ($R=CH(CH_3)_2$)).