REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3939658 (13) T2**

(51) Int. Cl:***A61P 9/00*** (2006.01.01)
A61P 13/12 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)
A61P 37/00 (2006.01.01)
C07D 209/08 (2006.01.01)
C07D 231/56 (2006.01.01)
C07D 235/08 (2006.01.01)
C07D 239/70 (2006.01.01)
C07D 261/20 (2006.01.01)
C07D 307/79 (2006.01.01)
C07D 333/54 (2006.01.01)
C07D 403/10 (2006.01.01)
C07D 405/12 (2006.01.01)
C07D 407/04 (2006.01.01)
C07D 407/10 (2006.01.01)
C07D 409/12 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 307/81 (2006.01.01)

MD/EP 3939658 T2 2025.02.28

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 0940

(22) Data de depozit: 2019.04.05

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:21183553.3, 2019.04.05

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3939658, 2022.01.19

(31) Numărul cererii prioritare: 201862654108 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.04.06

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2025, 2025.02.28

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2024, 2024.10.02

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 09/2022, 2022.09.30

(71) Solicitant: BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC., US

(72) Inventatori: KOTIAN Pravin L., US; BABU Yarlagadda S., US; ZHANG Weihe, US; LU Peng-Cheng, US; WU Minwan, US; LV Wei, US; NGUYEN Trung Xuan, US; DANG Zhao, US; CHINTAREDDY Venkat R., US; KUMAR V. Satish, US; RAMAN Krishnan, US

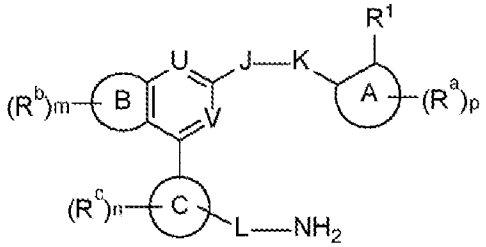
(73) Titular: BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC., US

(74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Olga

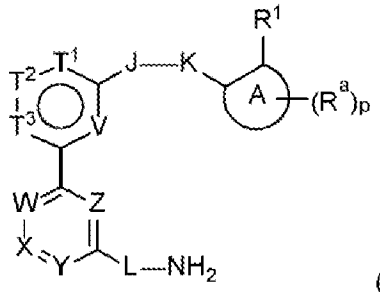
(54) Benzopirol substituit şi inhibitori ai complementului înrudiţi structural

(57) Rezumat:

Se dezvăluie compuşi conform formulelor I şi II,



(I)



(II)

şi săruri şi promedicamente acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt inhibitori ai sistemului complement. De asemenea, se furnizează compoziţii farmaceutice cuprinzând un astfel de compus, şi metode de utilizare a compuşilor şi compoziţiilor în tratamentul sau prevenţia unei boli sau afecţiuni caracterizate prin activitate aberantă a sistemului complement.

Revendicări: 28

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

CERERI ÎNRUDITE

Această cerere este o divizionară a cererii de brevet european nr. 19780738.1 și revendică beneficiul priorității cererii de brevet provizorii din S.U.A. având numărul 62/654,108, depusă pe data de 6 aprilie 2018.

BAZELE INVENȚIEI

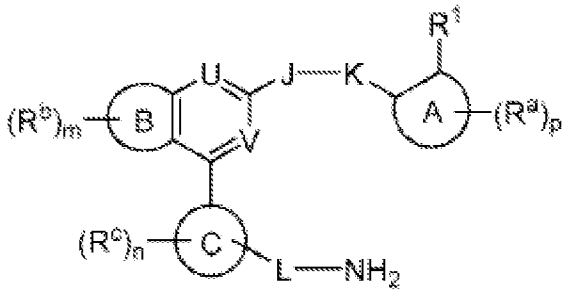
Sistemul de complement este o ramură a sistemului imunitar al organismului care crește capacitatea anticorpilor și celulelor fagocitare de a distruge și îndepărta particulele străine (de exemplu, patogenii) din organism. Sistemul de complement cuprinde un set de proteine plasmatice care acționează sinergic atacând formele extracelulare ale patogenilor și inducând o serie de răspunsuri inflamatorii pentru a ajuta în lupta contra infecției. Activarea complementului se poate face printr-o serie de căi. De exemplu, activarea complementului poate apărea spontan ca răspuns la anumiți patogeni sau prin legarea anticorpilor la un agent patogen. Atunci când sunt activate proteinele complementului, se declanșează o cascadă prin care o proteină a complementului induce activarea următoarei proteine din secvență. Activarea unui număr mic de proteine ale complementului la începutul căii este amplificată enorm de mult prin fiecare reacție enzimatică succesivă, conducând la generarea rapidă a unui răspuns disproporționat de mare al complementului. (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, paginile 59-88). La organismele sănătoase există mecanisme de reglare pentru a împiedica activarea necontrolată a complementului.

Atunci când sunt activate, proteinele complementului se pot lega la un agent patogen, opsonizându-le pentru a fi înghițite de fagocitele care poartă receptori pentru complement. Apoi, fragmentele mici ale unora dintre proteinele complementului acționează ca chimioatractori pentru recrutarea cât mai multor fagocite la situsul activării complementului, și de asemenea pentru activarea acestor fagocite. Mai departe, proteinele complementului creează găuri sau pori în organismele invadatoare, ducând la distrugerea acestora. Deși complementul joacă un rol important în protejarea corpului de organismele străine, acesta poate de asemenea să distrugă celule și țesuturi sănătoase. Activarea necorespunzătoare a complementului este implicată într-o lungă listă de patologii ale bolilor (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, paginile 219-228) care afectează sistemele imunitar, renal, cardiovascular, și neurologic. În consecință, există o nevoie de a dezvolta alți inhibitori ai complementului, care au potențial terapeutic în tratarea a numeroase boli.

Cererea de brevet internațional WO 2015/009977 dezvăluie derivați de aminometil-biaril ca inhibitori ai complementului Factor D.

DESCRIERE PE SCURT A INVENȚIEI

În anumite aspecte, invenția furnizează compuși având structura din formula (I), și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora:



(I);

în care:
inelul



este aril, heteroaril, cicloalchil, sau heterocicloalchil;
inelul



este pirolil;

inelul



este aril sau heteroaril;

R^a, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alchil), $-N(alchil)_2$, - NHC(O)(alchil), $-CH_2NHC(O)(alchil)$, $-C(O)NH_2$, -C(O)(alchil), aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, cicloalchil, alcoxi, alchil, (cicloalchil)alchil, hidroxialchil, aminoalchil, și haloalchil;

R^b, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, $-NR^jR^k$, alchil, haloalchil, hidroxialchil, alcoxialchil, (hidroxi)haloalchil, hidroxi(cicloalchil)alchil, (cicloalchil)alchil, (heterocicloalchil)alchil, arilalchil, heteroarilalchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, -alchilen-NR^jR^k, tosil, $-SO_2$(alchil), $-SO_2$(cicloalchil), -CO(alchil), -CO(cicloalchil), -CONH(alchil), $-CON(alchil)_2$, și -CONH(cicloalchil);

R^c, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, -OH, $-NR^jR^k$, alcoxi, și alchil;

R^1 este selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-CH_2COOH$, -CH(NH(CO)(alchil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil substituit cu aril))COOH, $-CO(NH)CH_2$aril, $-CO(NH)CH_2$heteroaril, -CO(NH)aril, și -CO(NH)heteroaril;

n este 0, 1, sau 2;

m este 0, 1, sau 2;

p este 0, 1, sau 2;

J este -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-;

K este -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-; în care cel puțin unul dintre J și K este -C(O)-, $-CH_2-$, sau -CH(alchil)-;

L este selectat din grupul constând din o legătură, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, și $-C(=CHR^L)-$;

în care R^L este H sau alchil;

sau în care R^L și o ocurență a lui R^o luat împreună cu atomii intermediari formează un inel heteroaril substituit sau nesubstituit;

R^2 este alchil, hidroxialchil, sau haloalchil;

R^j și R^k sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, aminoalchil, (heterocicloalchil)alchil, și heterocicloalchil;

U este N sau CR^3;

R^3 este H, halogen, alchil, alcoxi, sau haloalchil; și

V este N, sau CH.

În anumite aspecte, invenția furnizează o compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic; și un purtător acceptabil farmaceutic.

În anumite aspecte, invenția furnizează un compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în metode de tratare a unei boli sau afecțiuni caracterizate prin activitate anormală a sistemului de complement. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o tulburare imunologică. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală a sistemului nervos central. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală neurodegenerativă sau o boală neurologică. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală renală. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală cardiovasculară. În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este selectată din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenia gravis, neuromielita optica, glomerulonefrita membranoproliferativă, boala cu depozit dens, boala de aglutinină rece, și sindromul antifosfolipidic catastrofal.

DESCRIEREA DETALIATĂ

Inhibitorii sistemului de complement sunt utili în metode terapeutice și compoziții adecvate pentru utilizare în tratarea tulburărilor sistemelor imunitar, renal, cardiovascular, și neurologic. În prezenta sunt furnizați compuși cu formula (I) și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora care sunt utile în tratarea sau prevenirea unei boli sau condiții caracterizate prin activitate anormală a sistemului de complement.

Definiții

Articolele "un" și "o" sunt utilizate aici cu referire la unul/una sau mai mult de unul/una (adică, la cel puțin unul/una) din obiectul gramatical al articolului. Cu titlu de exemplu, "un element" semnifică un element sau mai mult de un element.

Termenul "heteroatom" este consacrat în domeniu și se referă la un atom al oricărui element altul decât carbon sau hidrogen. Heteroatomii ilustrativi includ bor, azot, oxigen, fosfor, sulf și seleniu, și alternativ oxigen, azot sau sulf.

Termenul "alchil" astfel cum se utilizează în prezenta este un termen din domeniu și se referă la grupări alifatice saturate, incluzând grupări alchil cu catenă dreaptă, grupări alchil cu catenă ramificată, grupări (aliciclice) cicloalchil, grupări cicloalchil substituite cu alchil, și grupări alchil substituite cu cicloalchil. În anumite variante de realizare, o grupare alchil cu catenă dreaptă sau cu catenă ramificată are aproximativ 30 sau mai puțini atomi de carbon în structura centrală a acesteia (de exemplu, C_1-C_{30} pentru catena dreaptă, C_3-C_{30} pentru catena ramificată), și alternativ, aproximativ 20 sau mai puțini, sau 10 sau mai puțini. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare alchil C_1-C_{10}. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare alchil C_1-C_6, de exemplu o grupare alchil C_1-C_6 cu catenă dreaptă. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare alchil C_3-C_{12} cu catenă ramificată. În anumite variante de realizare, termenul "alchil" se referă la o grupare alchil C_3-C_8 cu catenă ramificată. Exemple reprezentative de grupări alchil includ, dar nu se limitează la, metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, sec-butil, izobutil, terț-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, și n-hexil.

Termenul "cicloalchil" semnifică inele carbociclice saturate cu punte mono- sau biciclice, fiecare având de la 3 la 12 atomi de carbon. Anumiți cicloalchili au de la 5-12 atomi de carbon în structura lor inelară, și pot avea 6-10 atomi de carbon în structura inelară. Preferabil, cicloalchilul este (C_3-C_7)cicloalchil, care reprezintă un inel carbociclic saturat monociclic, având de la 3 la 7 atomi de carbon. Exemple de cicloalchili monociclici includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, și ciclooctil. Sistemele de inele cicloalchil biciclice includ inele monociclice cu punte și inele biciclice condensate. Inelele monociclice cu punte conțin în inel cicloalchil monociclic la care doi atomi de carbon neadiacenți ai inelului monociclic sunt legați printr-o punte de alchilen având între unu și trei atomi de carbon suplimentari *(adică,* o grupare punte de forma -$(CH_2)_w$-, unde w este 1, 2, sau 3). Exemple reprezentative de sisteme de inele biciclice includ, dar nu se limitează la, biciclo[3,1,1]heptan, biciclo[2,2,1]heptan, biciclo[2,2,2]octan, biciclo[3,2,2]nonan, biciclo[3,3,1]nonan, și biciclo[4,2,1]nonan. Sistemele de inele cicloalchil biciclice conțin un inel cicloalchil monociclic fuzionat la un fenil, un cicloalchil monociclic, un cicloalchenil monociclic, un heterociclil monociclic, sau un heteroaril monociclic. Cicloalchilul biciclic condensat sau cu punte este atașat la fracțiunea moleculară părinte prin orice atom de carbon conținut în inelul cicloalchil monociclic. Grupările cicloalchil sunt substituite opțional. În anumite variante de realizare, cicloalchilul biciclic condensat este un inel cicloalchil monociclic cu 5 sau 6 membri fuzionat cu un inel fenilic, un cicloalchil monociclic cu 5 sau 6 membri, un cicloalchenil monociclic cu 5 sau 6 membri, un heterociclil monociclic cu 5 sau 6 membri, sau un heteroaril monociclic cu 5 sau 6 membri, în care cicloalchilul biciclic condensat este substituit opțional.

Termenul "(cicloalchil)alchil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil substituită cu una sau mai multe grupări cicloalchil. Un exemplu de cicloalchilalchil este gruparea ciclohexilmetil.

Termenul "heterocicloalchil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la un radical al unui sistem inelar nearomatic, incluzând, dar fără a se limita la, inele monociclice, biciclice, și triciclice, care pot fi complet saturate sau care pot conține una sau mai multe unități de nesaturare, pentru evitarea oricărei neînțelegeri, gradul de nesaturare nu conduce la un sistem inelar aromatic, și având de la 3 la 12 atomi incluzând cel puțin un heteroatom, cum ar fi azot, oxigen, sau sulf. În scopul exemplificării, care nu trebuie să se considere că limitează domeniul de aplicare al prezentei invenții, următoarele sunt exemple de inele heterociclice: aziridinil, azirinil, oxiranil, tiiranil, tiirenil, dioxiranil, diazirinil, diazepanil, 1,3-dioxanil, 1,3-dioxolanil, 1,3-ditiolanil, 1,3-ditianil, imidazolidinil, izotiazolinil, izotiazolidinil, izoxazolinil, izoxazolidinil, azetil, oxetanil, oxetil, tietanil, tietil, diazetidinil, dioxetanil, dioxetenil, ditietanil, ditietil, dioxalanil, oxazolil, tiazolil, triazinil, izotiazolil, izoxazolil, azepine, azetidinil, morfolinil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, oxopiperidinil, oxopirolidinil, piperazinil, piperidinil, piranil, pirazolinil, pirazolidinil, pirolinil, pirolidinil, chinuclidinil, tiomorfolinil, tetrahidropiranil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tiomorfolinil, 1,1-dioxidotiomorfolinil (tiomorfolin sulfonă), tiopiranil, tritianil, și 2-azobiciclo[3,1,0]hexan. O grupare heterocicloalchil este substituită opțional prin unul sau mai mulți substituenți astfel cum se descrie mai jos.

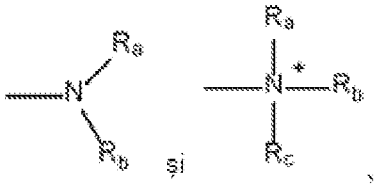
Termenul "(heterocicloalchil)alchil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil substituită cu una sau mai multe grupări heterocicloalchil (adică, heterociclil).

Termenul "alchenil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică un radical de hidrocarbură cu catenă dreaptă sau ramificată conținând de la 2 la 10 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon formată prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen. Exemple reprezentative de alchenil includ, dar nu se limitează la, etenil, 2-propenil, 2-metil-2-propenil, 3-butenil, 4-pentenil, 5-hexenil, 2-heptenil, 2-metil-1-heptenil, și 3-decenil. Legătura(rile) nesaturată(e) a(le) grupării alchenil poate(pot) fi situată(e) oriunde în rest și poate(pot) avea configurația (Z) sau (E) în jurul legăturii(lor) duble.

Termenul "alchinil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică un radical de hidrocarbură cu catenă dreaptă sau ramificată conținând de la 2 la 10 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Exemple reprezentative de alchinil includ, dar nu se limitează la, acetilenil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil, 2-pentinil, și 1-butinil.

Termenul "alchilen" este consacrat în domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la un diradical obținut prin îndepărtarea a doi atomi de hidrogen dintr-o grupare alchil, astfel cum s-a definit mai sus. Într-o variantă de realizare un alchilen se referă la un alcan disubstituit, adică, un alcan substituit în două poziții cu substituenți cum ar fi halogen, azidă, alchil, arilalchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, ketonă, aldehidă, ester, heterociclil, resturi aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi trifluorometil), sau ciano. Cu alte cuvinte, într-o variantă de realizare, un "alchil substituit" este un "alchilen".

Termenul "amino" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta se referă la amină atât nesubstituite, cât și substituite, de exemplu, o fracțiune care poate fi reprezentată prin formulele generale:



și

în care R_a, R_b, și R_c fiecare în mod independent reprezintă un hidrogen, un alchil, un alchenil, $-(CH_2)_x-R_d$, sau R_a și R_b, luate împreună cu atomul de N la care sunt atașați completează un heterociclu având de la 4 la 8 atomi în structura inelară; R_d reprezintă un aril, un cicloalchil, un cicloalchenil, un heterociclil sau un policiclil; și x este zero sau un număr întreg în intervalul de la 1 la 8. În anumite variante de realizare, numai unul dintre R_a sau R_b poate fi un carbonil, de exemplu, R_a, R_b, și azotul împreună nu formează o imidă. În alte variante de realizare, R_a și R_b (și opțional R_c) fiecare în mod independent reprezintă un hidrogen, un alchil, un alchenil, sau $-(CH_2)_x-R_d$. În anumite variante de realizare, termenul "amino" se referă la $-NH_2$.

În anumite variante de realizare, termenul "alchilamino" se referă la -NH(alchil).

În anumite variante de realizare, termenul "dialchilamino" se referă la $-N(alchil)_2$.

Termenul "amido", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică -NHC(=O)-, în care gruparea amido este legată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul azotului. Exemple de amido includ alchilamido, cum ar fi $CH_3C(=O)N(H)$- și $CH_3CH_2C(=O)N(H)$-.

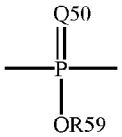
Termenul "acil" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la orice grupare sau radical de forma RCO-, unde R este orice grupare organică, de exemplu, alchil, aril, heteroaril, arilalchil, și heteroarilalchil. Grupările acil reprezentative includ acetil, benzoil, și malonil.

Termenul "aminoalchil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil substituită cu una sau mai multe grupări amino. Într-o variantă de realizare, termenul "aminoalchil" se referă la o grupare aminometil, adică, $-CH_2NH_2$.

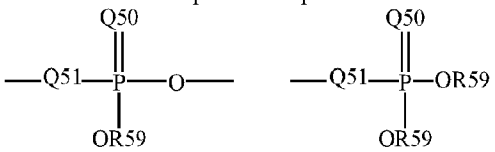
Termenul "aminoacil" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta ,se referă la o grupare acil substituită cu una sau mai multe grupări amino.

Termenul "aminotionil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la un analog al unui aminoacil în care O al RC(O)- a fost înlocuit prin sulf, ca atare este de forma RC(S)-.

Termenul "fosforil" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, poate fi reprezentat în general prin formula:



în care Q50 reprezintă S sau O, și R59 reprezintă hidrogen, un alchil inferior sau un aril; de exemplu,
-P(O)(OMe)- sau -$P(O)(OH)_2$. Atunci când se utilizează pentru a substitui, de exemplu, un alchil, gruparea fosforil a fosforilalchilului poate fi reprezentată de formulele generale:



în care Q50 și R59, fiecare în mod independent, sunt definite mai sus, și Q51 reprezintă O, S sau N; de exemplu, -O-P(O)(OH)OMe sau -NH-$P(O)(OH)_2$. Atunci când Q50 este S, restul fosforil este un "fosforotioat."

Termenul "aminofosforil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare fosforil substituită cu cel puțin o grupare amino, astfel cum este definită în prezenta; de exemplu, -$P(O)(OH)NMe_2$.

Termenul "azidă" sau "azido", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare -N_3.

Termenul "carbonil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la -C(=O)-.

Termenul "tiocarbonil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la -C(=S)-.

Termenul "alchilfosforil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare fosforil substituită cu cel puțin o grupare alchil, astfel cum este definită în prezenta; de exemplu, -P(O)(OH)Me.

Termenul "alchiltio", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la alchil-S-. Termenul "(alchiltio)alchil" se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare alchiltio.

Termenul "carboxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare -CO_2H.

Termenul "aril" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la include grupări de hidrocarburi monociclice, biciclice și policiclice aromatice, de exemplu, benzen, naftalen, antracen, și piren. În mod obișnuit, o grupare aril conține de la 6-10 atomi de carbon în inel (adică, (C_6-C_{10})aril). Inelul aromatic poate fi substituit în una sau mai multe poziții din inel cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi halogen, azidă, alchil, arilalchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, ketonă, aldehidă, ester, heterociclil, resturi aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi trifluorometil), sau ciano. Termenul "aril" include de asemenea sisteme de inele policiclice având două sau mai multe inele ciclice, în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni pentru două inele alăturate (inelele sunt "inele condensate") în care cel puțin unul dintre inele este o hidrocarbură aromatică, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili, și/sau heterociclili. În anumite variante de realizare, termenul "aril" se referă la o grupare fenil.

Termenul "heteroaril" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare aromatică monociclică, biciclică, și policiclică având de la 3 la 12 atomi în total, incluzând unul sau mai mulți heteroatomi cum ar fi azot, oxigen, sau sulf în structura inelară. Grupările heteroaril exemplificative includ azaindolil, benzo(b)tienil, benzimidazolil, benzofuranil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, benzoxadiazolil, furanil, imidazolil, imidazopiridinil, indolil, indolinil, indazolil, izoindolinil, izoxazolil, izotiazolil, izochinolinil, oxadiazolil, oxazolil, purinil, piranil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, pirolil, pirolo[2,3-d]pirimidinil, pirazolo[3,4-d]pirimidinil, chinolinil, chinazolinil, triazolil, tiazolil, tiofenil, tetrahidroindolil, tetrazolil, tiadiazolil, tienil, tiomorfolinil, triazolil sau tropanil. "Heteroarilul" poate fi substituit în una sau mai multe poziții din inel cu unul sau mai mulți substituenți cum ar fi halogen, azidă, alchil, arilalchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidril, imino, amido, fosfonat, fosfinat, carbonil, carboxil, silil, eter, alchiltio, sulfonil, sulfonamido, ketonă, aldehidă, ester, heterociclil, resturi aromatice sau heteroaromatice, fluoroalchil (cum ar fi trifluorometil), sau ciano. Termenul "heteroaril" include de asemenea sisteme de inele policiclice având două sau mai multe inele ciclice în care doi sau mai mulți atomi de carbon sunt comuni pentru două inele alăturate (inelele sunt "inele condensate") în care cel puțin unul dintre inele este o grupare aromatică având unul sau mai mulți heteroatomi în structura inelară, de exemplu, celelalte inele ciclice pot fi cicloalchili, cicloalchenili, cicloalchinili, arili, heteroarili, și/sau heterociclili.

Termenul "aralchil" sau "arilalchil" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare aril, în care fracțiunea este atașată la molecula părinte prin intermediul grupării alchil.

Termenul "heteroaralchil" sau "heteroarilalchil" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil substituită cu o grupare heteroaril, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul grupării alchil.

Termenul "alcoxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare alchil, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unui atom de oxigen. Exemple reprezentative de alcoxi includ, dar nu se limitează la, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terț-butoxi, pentiloxi, și hexiloxi.

Termenul "alcoxialchil" se referă la o grupare alchil substituită printr-o grupare alcoxi.

Termenul "alcoxicarbonil" semnifică o grupare alcoxi, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unei grupări carbonil, reprezentată prin -C(=O)-, astfel cum este definit în prezenta. Exemple reprezentative de alcoxicarbonil includ, dar nu se limitează la, metoxicarbonil, etoxicarbonil, și *terț*-butoxicarbonil.

Termenul "alchilcarbonil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare alchil, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unei grupări carbonil, astfel cum este definită în prezenta. Exemple reprezentative de alchilcarbonil includ, dar nu se limitează la, acetil, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutil, și 1-oxopentil.

Termenul "arilcarbonil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare aril, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unei grupări carbonil, astfel cum este definită în prezenta. Exemple reprezentative de arilcarbonil includ, dar nu se limitează la, benzoil și (2-piridinil)carbonil.

Termenul "alchilcarboniloxi" și "arilcarboniloxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare alchilcarbonil sau arilcarbonil, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unui atom de oxigen. Exemple reprezentative de alchilcarboniloxi includ, dar nu se limitează la, acetiloxi, etilcarboniloxi, și *terț*-butilcarboniloxi. Exemple reprezentative de arilcarboniloxi includ, dar nu se limitează la fenilcarboniloxi.

Termenul "alchenoxi" sau "alchenoxil" semnifică o grupare alchenil, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unui atom de oxigen. Exemple reprezentative de alchenoxil includ, dar nu se limitează la, 2-propen-1-oxil (adică, CH_2=CH-CH_2-O-) și viniloxi (adică, CH_2=CH-O-).

Termenul "ariloxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare aril, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unui atom de oxigen.

Termenul "heteroariloxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică o grupare heteroaril, astfel cum este definită în prezenta, atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unui atom de oxigen.

Termenul "carbociclil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică un radical de hidrocarbură monociclică sau multiciclică (de exemplu, biciclică, triciclică) conținând de la 3 la 12 atomi de carbon care este complet saturată sau are una sau mai multe legături nesaturate, și pentru evitarea confuziei, gradul de nesaturare nu are drept rezultat un sistem de inel aromatic (de exemplu, fenil). Exemple de grupări carbociclil includ 1-ciclopropil, 1-ciclobutil, 2-ciclopentil, 1-ciclopentenil, 3-ciclohexil, 1-ciclohexenil și 2-ciclopentenilmetil.

Termenul "ciano" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la -CN.

Termenul "halo" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la -F, -Cl, -Br, sau -I.

Termenul "haloalchil", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o grupare alchil, astfel cum este definită în prezenta, în care o parte sau toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți cu atomi de halogen.

Termenul "hidroxi" este un termen din domeniu și, astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la -OH.

Termenul "hidroxialchil", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică cel puțin o grupare hidroxi, astfel cum este definită în prezenta, este atașată la fracțiunea moleculară părinte prin intermediul unei grupări alchil, astfel cum este definită în prezenta. Exemple reprezentative de hidroxialchil includ, dar nu se limitează la, hidroximetil, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 2,3-dihidroxipentil, și 2-etil-4-hidroxiheptil.

Termenul "silil", astfel cum se utilizează în prezenta, include derivați hidrocarbil ai grupării silil (H_3Si-) (adică, (hidrocarbil)3Si-), în care grupările hidrocarbil sunt grupări univalente formate prin

îndepărtarea unui atom de hidrogen dintr-o hidrocarbură, de exemplu, etil, fenil. Grupările hidrocarbil pot fi combinații de diferite grupări care pot fi variate pentru a furniza un număr de grupări silil, cum ar fi trimetilsilil (TMS), terț-butildifenilsilil (TBDPS), terțbutildimetilsilil (TBS/TBDMS), triizopropilsilil (TIPS), și [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM).

Termenul "sililoxi", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică faptul că o grupare silil, astfel cum este definită în prezenta, este atașată la molecula părinte prin intermediul unui atom de oxigen.

Anumiți compuși conținuți în compozițiile conform prezentei invenții pot exista în forme geometrice particulare sau stereoizomerice. În plus, compușii conform prezentei invenții pot să fie și optic activi. Prezenta invenție vizează toți acești compuși, incluzând izomerii *cis* și *trans*, enantiomerii (*R*) și (*S*), diastereoizomerii, izomerii (D), izomerii (L), amestecuri racemice ale acestora, și alte amestecuri ale acestora, ca făcând parte din domeniul de aplicare al invenției. Pot fi și alți atomi de carbon asimetrici prezenți într-un substituent, cum ar fi o grupare alchil. Toți acești izomeri, precum și amestecuri ale acestora, se consideră a fi incluse în prezenta invenție.

Dacă, de exemplu, se dorește un anumit enantiomer al compusului conform prezentei invenții, acesta poate fi preparat prin sinteză asimetrică, sau prin derivare cu un auxiliar chiral, unde amestecul diastereomeric rezultat este separat și gruparea auxiliară este scindată pentru a furniza enantiomerii doriți puri. Alternativ, atunci când molecula conține o grupare funcțională bazică, cum ar fi amino, sau o grupare funcțională acidă, cum ar fi carboxil, sărurile diastereomerice sunt formate cu un acid sau o bază optic activ(ă) adecvat(ă), urmată de descompunerea diastereomerilor astfel formați prin cristalizare fracționată sau mijloace cromatografice bine cunoscute în domeniu, și recuperarea ulterioară a enantiomerilor puri.

Se va înțelege că "substituție" sau "substituit cu" include condiția implicită că această substituție este în conformitate cu valența permisă a atomului substituit și a substituentului, și că substituția conduce la un compus stabil, de exemplu, care nu suferă transformare în mod spontan cum ar fi prin rearanjare, fragmentare, descompunere, ciclizare, eliminare sau altă reacție.

Termenul "substituit" este de asemenea considerat că include toți substituenții permisibili ai compușilor organici. Într-un aspect larg, substituenții permisibili includ substituenți aciclici și ciclici, ramificați și neramificați, carbociclici și heterociclici, aromatici și nearomatici ai compușilor organici. Substituenții ilustrativi îi includ, de exemplu, pe cei descriși mai sus în prezenta. Substituenții permisibili pot fi unul sau mai mulți și aceiași sau diferiți pentru compușii organici adecvați. În scopul prezentei invenții, heteroatomii, cum ar fi azotul, pot avea substituenți de hidrogen și/sau orice substituenți permisibili ai compușilor organici descriși în prezenta care satisfac valențele heteroatomilor. Prezenta invenție nu trebuie să fie limitată în niciun mod prin substituenții permisibili ai compușilor organici.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "substituit sau nesubstituit", atunci când precedă o listă de fracțiuni chimice, semnifică faptul că fiecare termen din lista de fracțiuni chimice care urmează este fiecare substituit sau nesubstituit. De exemplu, "aril, heteroaril, și cicloalchil substituit sau nesubstituit" semnifică aril substituit sau nesubstituit, heteroaril substituit sau nesubstituit, și cicloalchil substituit sau nesubstituit.

Expresia "grupare protectoare", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică substituenți temporari care protejează o grupare funcțională potențial reactivă de transformări chimice nedorite. Exemple de astfel de grupări protectoare includ esteri ai acizilor carboxilici, silil eteri ai alcoolilor, și acetali și ketali ai aldehidelor și, respectiv, ketonelor. Domeniul chimiei grupărilor protectoare a fost trecut în revistă (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups în Organic Synthesis, ed. a 2-a; Wiley: New York, 1991). Formele protejate ale compușilor inventivi sunt incluse în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

În scopul invenției, elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul Periodic al Elementelor, versiunea CAS, Handbook of Chemistry and Physics, Ed. a 67-a, 1986-87, coperta interioară.

Alți termeni chimici din prezenta sunt utilizați în conformitate cu uzanțele convenționale în domeniu, exemplificați prin dicționarul McGraw-Hill de termeni chimici (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco). Dacă nu se definesc altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați în prezenta au aceeași semnificație cu cea înțeleasă în mod obișnuit de către o persoană având cunoștințe normale în domeniul de care aparține prezenta invenție.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic", astfel cum se utilizează în prezenta, include săruri derivate din acizi anorganici sau organici, incluzând, de exemplu, acid clorhidric, bromhidric, sulfic, nitric, percloric, fosforic, formic, acetic, lactic, maleic, fumaric, succinic, tartaric, glicolic, salicilic, citric, metansulfonic, benzensulfonic, benzoic, malonic, trifluoroacetic, tricloroacetic, naftalen-2-sulfonic, și alții. Formele de sare acceptabilă farmaceutic pot include forme în care raportul moleculelor cuprinzând sarea nu este de 1:1. De exemplu, sarea poate cuprinde mai mult de o moleculă de acid anorganic sau organic per moleculă a bazei, cum ar fi două molecule de acid clorhidric per moleculă de compus cu formula I. Ca alt

exemplu, sarea poate cuprinde mai puțin de o moleculă de acid anorganic sau organic per molecule a bazei, cum ar fi două molecule de compus cu formula I per moleculă de acid tartaric.

Termenii "purtător" și "purtător acceptabil farmaceutic", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la un diluant, adjuvant, excipient, sau vehicul cu care un compus este administrat sau formulat pentru administrare. Exemple nelimitative de astfel de purtători acceptabili farmaceutic includ lichide, cum ar fi apă, soluție salină, și uleiuri; și solide, cum ar fi gumă acacia, gelatină, pastă de amidon, talc, cheratină, siliciu coloidal, și uree. În plus, pot fi utilizați agenți auxiliari, de stabilizare, de îngroșare, de lubrifiere, aromatizanți, și coloranți. Alte exemple de purtători farmaceutici adecvați sunt descrise în *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin.

Termenul "a trata", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică prevenirea, oprirea sau încetinirea progresului, sau eliminarea unei boli sau o afecțiuni la un subiect. Într-o variantă de realizare, "a trata" semnifică oprirea sau încetinirea progresului, sau eliminarea unei boli sau afecțiuni la un subiect. Într-o variantă de realizare, "a trata" semnifică reducerea cel puțin unei manifestări obiective a unei boli sau afecțiuni la un subiect..

Termenul "cantitate eficientă", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o cantitate care este suficientă pentru a produce un efect biologic dorit.

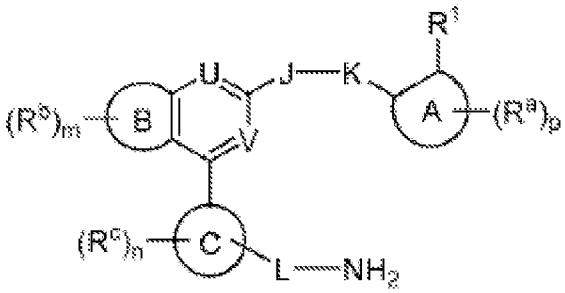
Termenul "cantitate eficientă terapeutic", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la o cantitate care este suficientă pentru a produce un efect terapeutic dorit.

Termenul "inhibare", astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică scăderea cu o cantitate sau într-o proporție măsurabilă obiectiv. În diferite variante de realizare, "inhibare" semnifică scăderea cu cel puțin 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, sau 95 procente comparativ cu martorul relevant. Într-o variantă de realizare, "inhibare" semnifică scăderea cu 100 de procente, adică, oprire sau eliminare.

Termenul "subiect", astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la un mamifer. În diferite variante de realizare, un subiect este un șoarece, un șobolan, un iepure, o pisică, un câine, un porc, o oaie, un cal, o vacă, sau o primată non-umană. Într-o variantă de realizare, un subiect este un om.

Compuși

Prezenta invenție furnizează compuși având structura din formula (I), și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora:



(I);

în care:

inelul



este aril, heteroaril, cicloalchil, sau heterocicloalchil;

inelul



este pirolil;

inelul



este aril sau heteroaril;

R^a, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alchil), $-N(alchil)_2$, - NHC(O)(alchil), $-CH_2NHC(O)$(alchil),

-C(O)NH_2, -C(O)(alchil), aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, cicloalchil, alcoxi, alchil, (cicloalchil)alchil, hidroxialchil, aminoalchil, și haloalchil;

R^b, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, -NR^jR^k, alchil, haloalchil, hidroxialchil, alcoxialchil, (hidroxi)haloalchil, hidroxi(cicloalchil)alchil, (cicloalchil)alchil, (heterocicloalchil)alchil, arilalchil, heteroarilalchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, -alchilen-NR^jR^k, tosil, -SO_2(alchil), -SO_2(cicloalchil), -CO(alchil), -CO(cicloalchil), -CONH(alchil), -CON(alchil)$_2$, și -CONH(cicloalchil);

R^c, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, și alchil;

R^1 este selectat din grupul constând din -NH_2, -CH_2COOH, -CH(NH(CO)(alchil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil substituit cu aril))COOH, -CO(NH)CH_2aril, -CO(NH)CH_2heteroaril, -CO(NH)aril, și -CO(NH)heteroaril;

n este 0, 1, sau 2;

m este 0, 1, sau 2;

p este 0, 1, sau 2;

J este -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-;

K este -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-;în care cel puțin unul dintre J și K este -C(O)-, -CH_2-, sau -CH(alchil)-;

L este selectat din grupul constând din o legătură, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CHR^2-, -CF_2-, -CFR^2-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, și -C(=CHR^L)-;

în care R^L este H sau alchil;

sau în care R^L și o ocurență a lui R^c luat împreună cu atomii intermediari formează un inel heteroaril substituit sau nesubstituit;

R^2 este alchil, hidroxialchil, sau haloalchil;

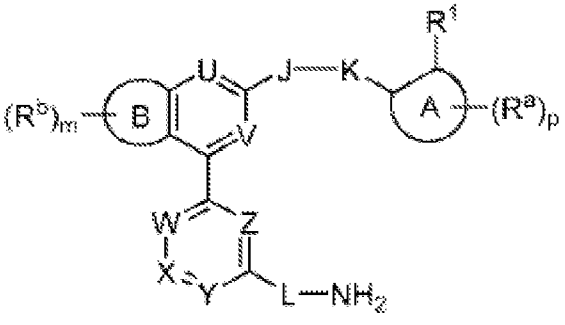
R^j și R^k sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, aminoalchil, (heterocicloalchil)alchil, și heterocicloalchil;

U este N sau CR^3;

R^3 este H, halogen, alchil, alcoxi, sau haloalchil; și

V este N, sau CH.

În unele variante de realizare, compusul cu formula (I) are structura din formula (Ia):



(Ia);

în care:

W este N, CH, sau CR^c;

X este N, CH, sau CR^c;

Y este N, CH, sau CR^c; și

Z este N, CH, sau CR^c.

În anumite variante de realizare, inelul



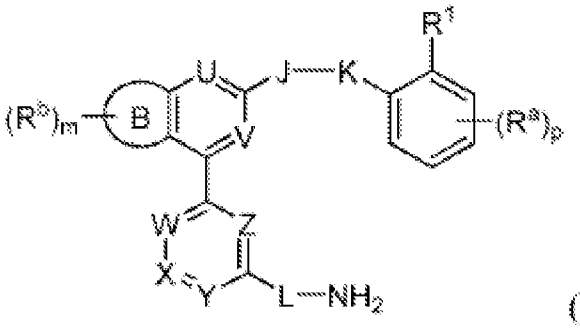
este naftil, indenil, ciclopentil, pirolidinil, fenil, benzofuranil, tiofenil, sau piridinil.

În anumite variante de realizare, inelul



este fenil, tiofenil, sau piridinil, preferabil fenil.

În anumite variante de realizare, compusul cu formula (I) are structura din formula (Ib):



(Ib).

În anumite variante de realizare, p este 1.

În anumite astfel de variante de realizare, R^a este halogen, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alchil), $-N(alchil)_2$, $-NHC(O)(alchil)$, $-CH_2NHC(O)(alchil)$, $-C(O)NH_2$, sau -C(O)(alchil); sau este selectat din grupul constând din aril, heteroaril, cicloalchil, alcoxi, alchil, (cicloalchil)alchil, hidroxialchil, aminoalchil, și haloalchil, substituit sau nesubstituit.

În alte astfel de variante de realizare, R^a este halogen, ciano, $-NH_2$, -NH(Ac), $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, hidroximetil, sau aril, heteroaril, cicloalchil, alcoxi, alchil, sau aminoalchil, substituit sau nesubstituit.

În alte astfel de variante de realizare, R^a este halogen, -NH(Ac), $-C(O)CH_3$, sau aril, heteroaril, cicloalchil, alcoxi, alchil, sau aminoalchil, substituit sau nesubstituit. În alte astfel de variante de realizare suplimentare, R^a este alchil, cicloalchil, sau halogen.

Alternativ, în unele variante de realizare, p este 0.

În anumite variante de realizare, R^1 este $-CH_2COOH$.

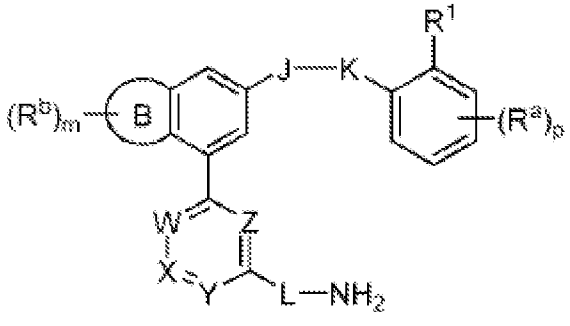
Alternativ, în unele variante de realizare, R^1 este $-CO(NH)CH_2$(aril substituit sau nesubstituit).

În unele variante de realizare, -J-K- este selectat din grupul constând din -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, și $-CH_2O$-, preferabil $-CH_2O$-.

În anumite variante de realizare, U este CH. În variante de realizare suplimentare, V este CH.

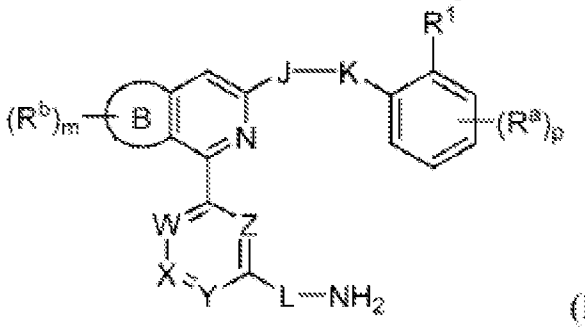
Alternativ, în unele variante de realizare, U este CR^3 și R^3 este H, halogen, alchil, alcoxi, sau haloalchil.

În unele variante de realizare, compusul cu formula (I) are structura din formula (Ic):



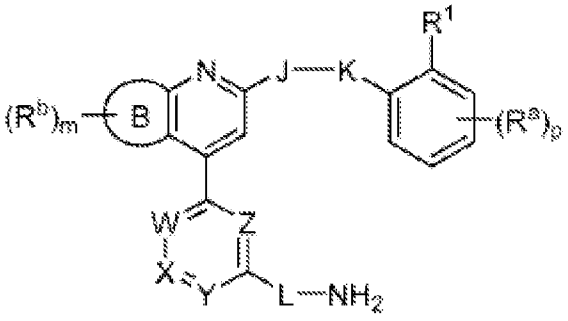
(Ic).

Alternativ, în unele variante de realizare, compusul cu formula (I) are structura din formula (Id):



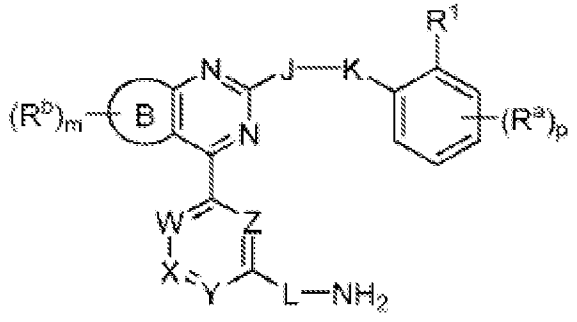
(Id).

În alte variante de realizare suplimentare, compusul cu formula (I) are structura din formula (Ie):



(Ie).

(If): În alte variante de realizare suplimentare, compusul cu formula (I) are structura din formula



(If).

În oricare dintre variantele de realizare de mai sus, inelul



este pirolil.

În unele variante de realizare, m este 0.

În variante de realizare alternative, m este 1. În anumite astfel de variante de realizare, R^b este selectat din grupul constând din alchil, cicloalchil, hidroxialchil, alcoxialchil, haloalchil, și (cicloalchil)alchil, substituit sau nesubstituit. În variante de realizare alternative, R^b este -alchilen-NR^jR^k substituit sau nesubstituit.

În alte variante de realizare alternative, m este 2. În anumite astfel de variante de realizare, fiecare R^b este alchil.

În anumite variante de realizare, fiecare dintre W, X, Y, și Z este CH.

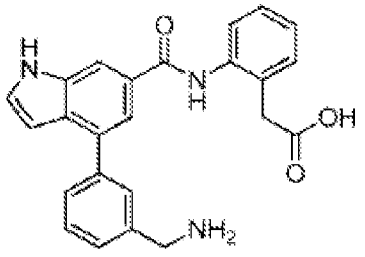
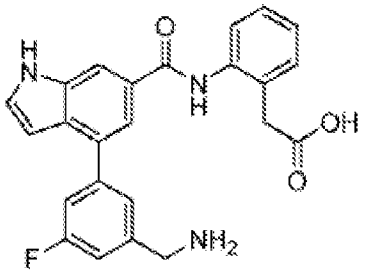
În anumite variante de realizare, cel puțin unul dintre W, X, Y, și Z este CR^c. De exemplu, Z poate fi CR^c și/sau Y poate fi CR^c. În anumite astfel de variante de realizare, R^c este selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, și alchil. În anumite variante de realizare preferate, R^c este halogen, de exemplu, fluor.

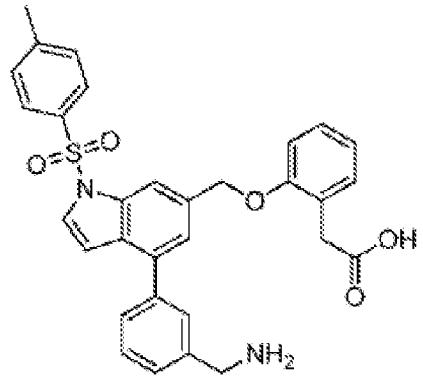
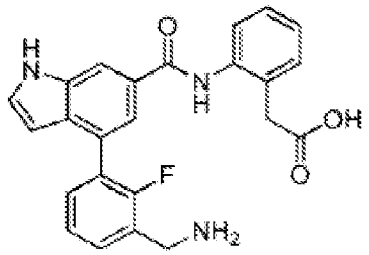
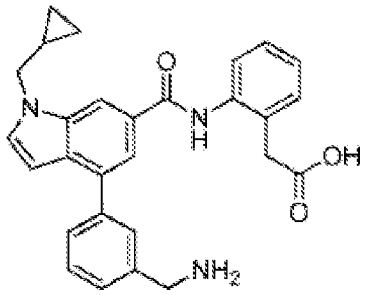
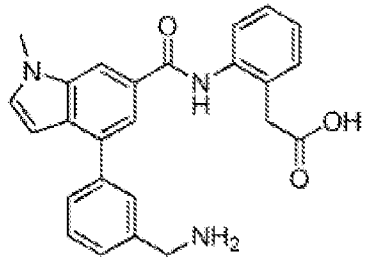
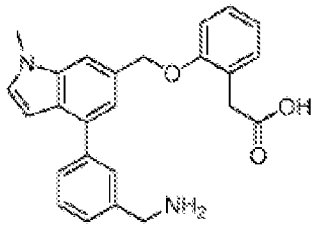
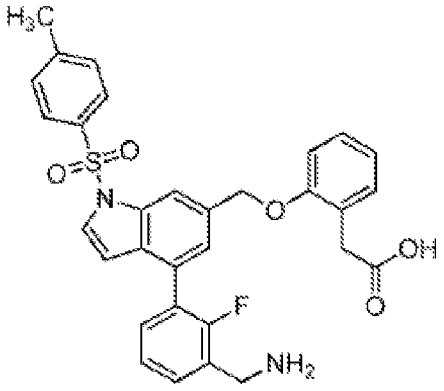
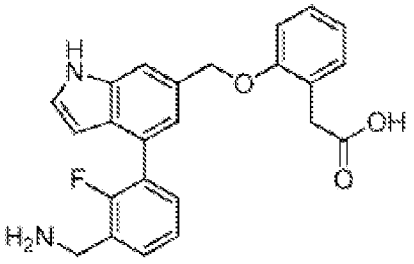
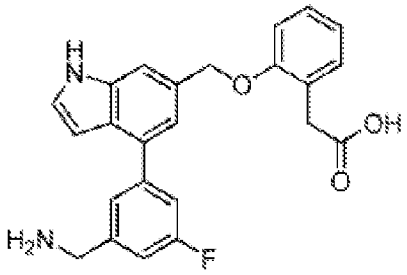
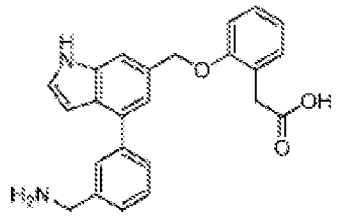
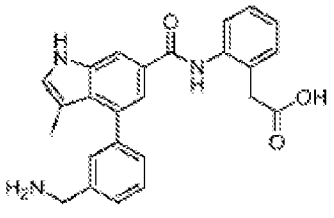
Alternativ, cel puțin unul dintre W, X, Y, și Z este N. De exemplu, Z poate fi N. Alternativ, Y poate fi N.

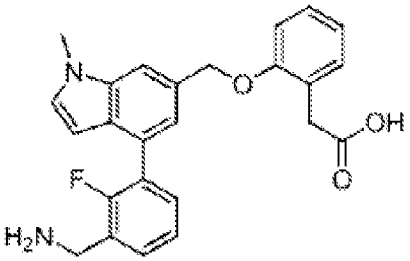
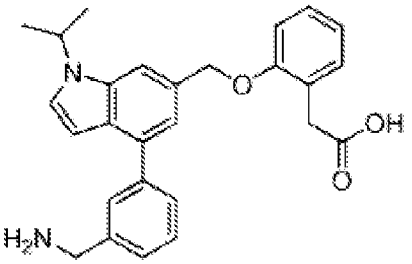
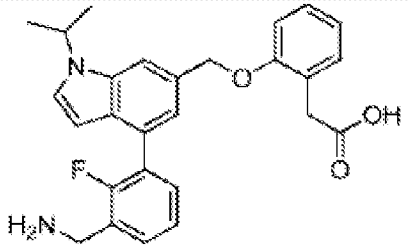
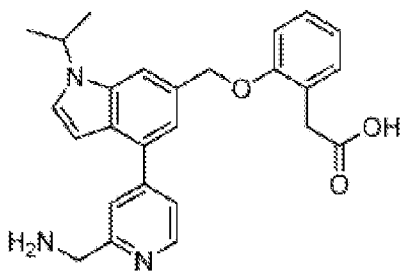
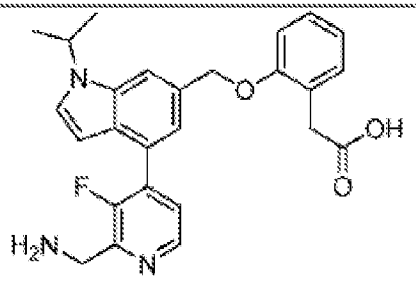
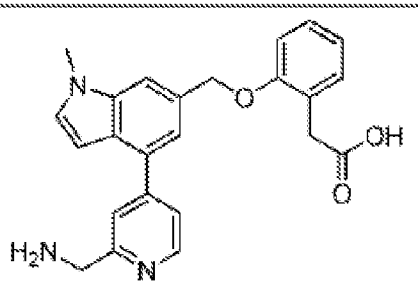
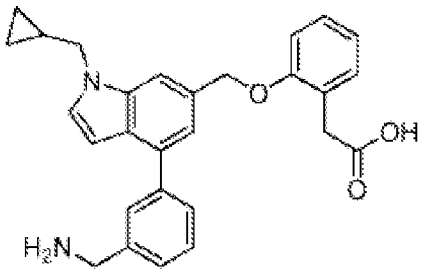
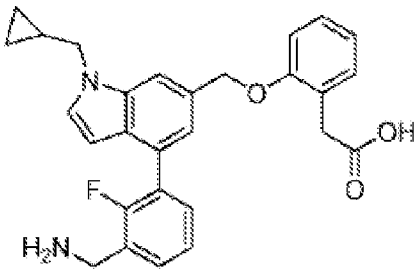
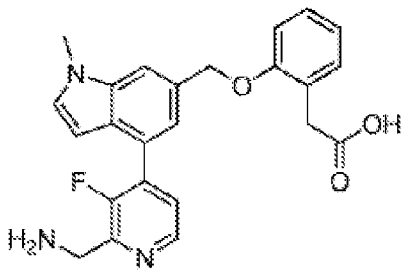
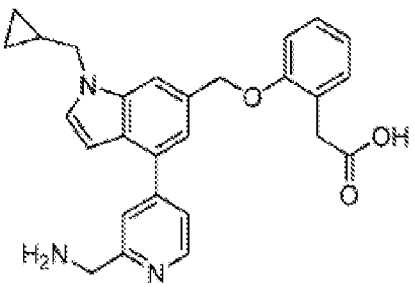
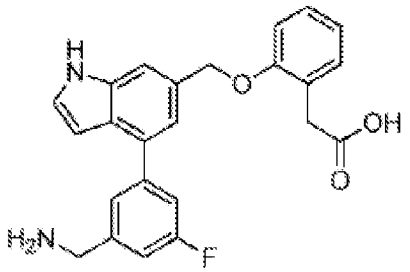
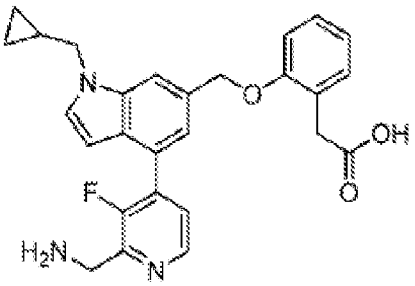
În unele variante de realizare, L este selectat din grupul constând din o legătură, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CHR^2-, -CF_2-, -CFR^2-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, și -C(=CHR^L)-.

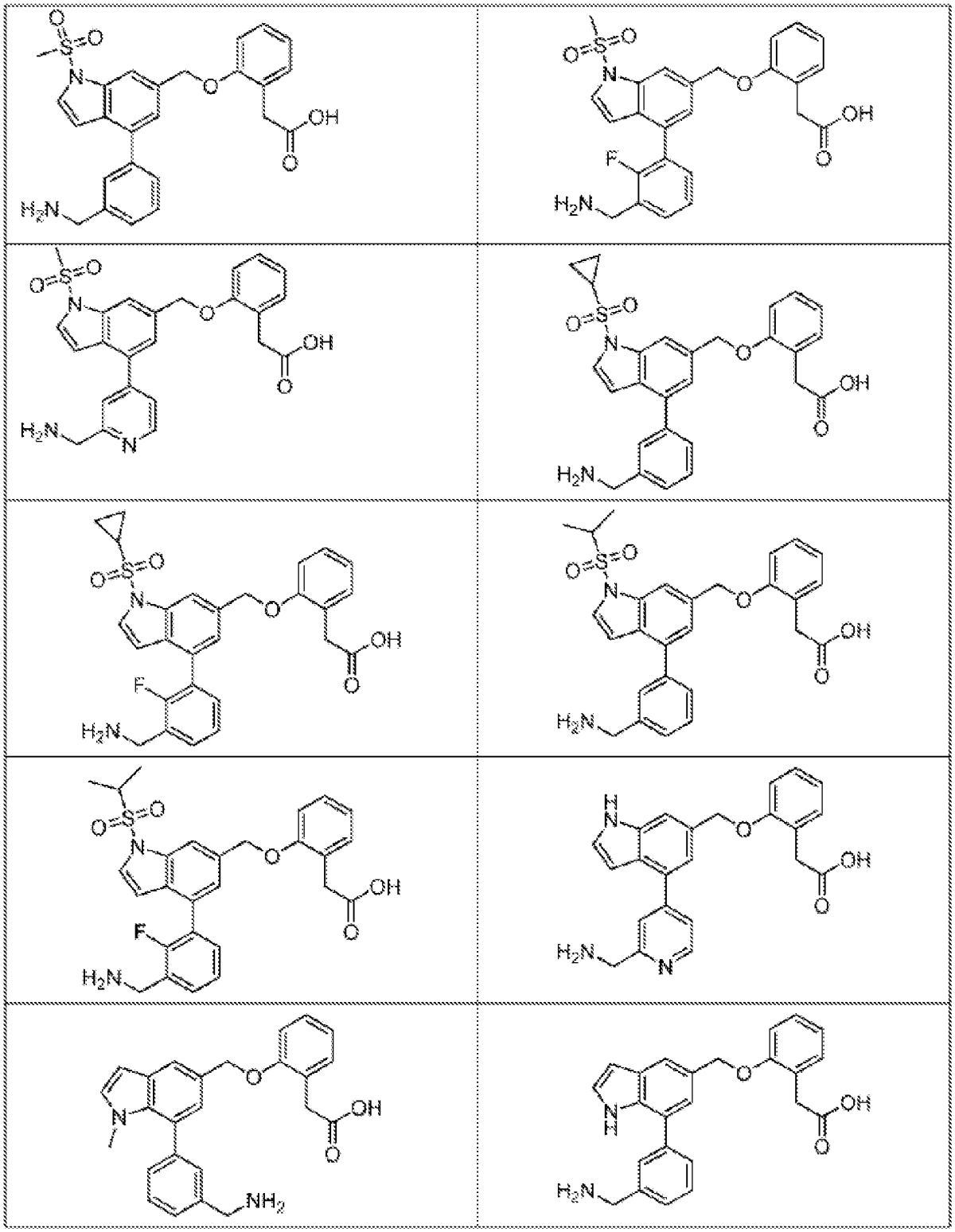
În unele variante de realizare, L este -CH_2-.

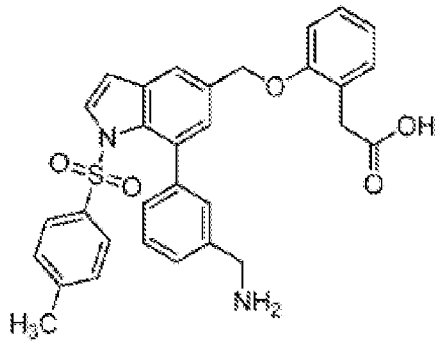
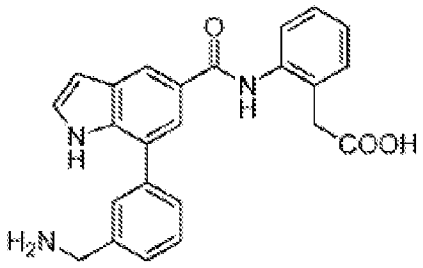
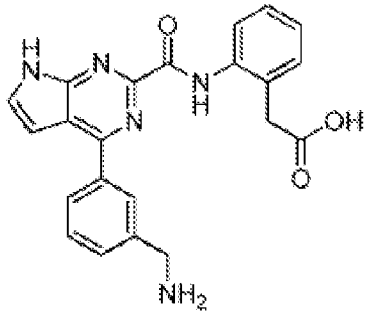
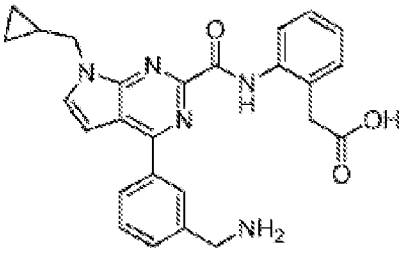
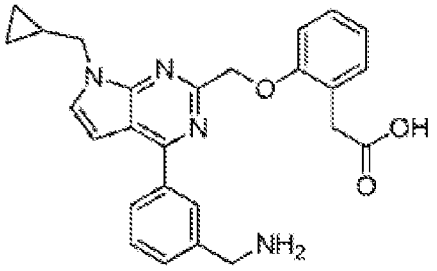
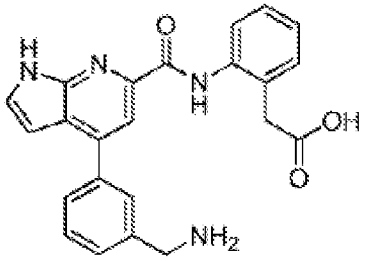
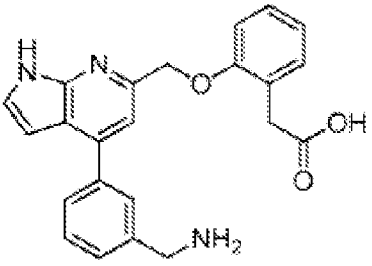
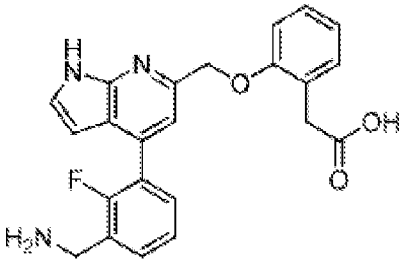
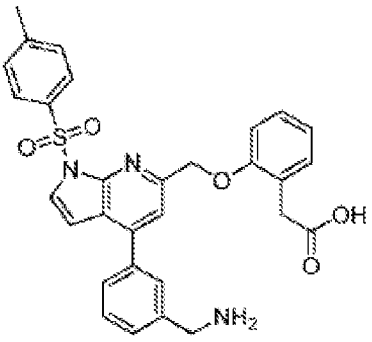
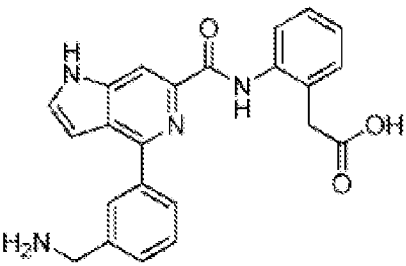
În anumite variante de realizare, compusul cu formula (I) este din următorul tabel de compuși, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora:

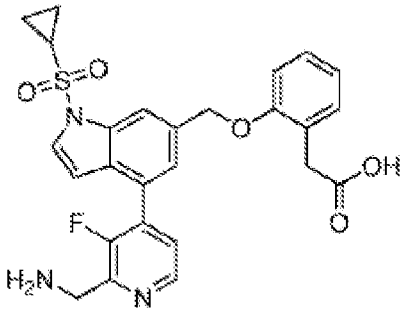
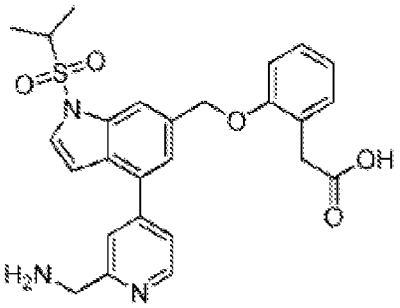
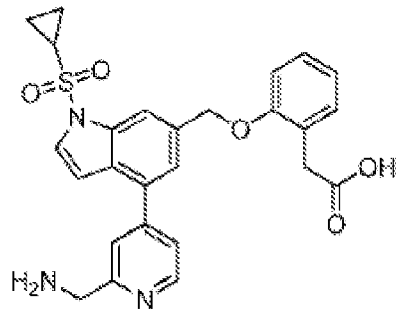
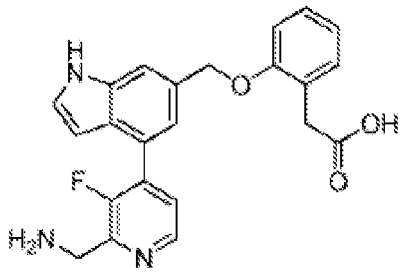
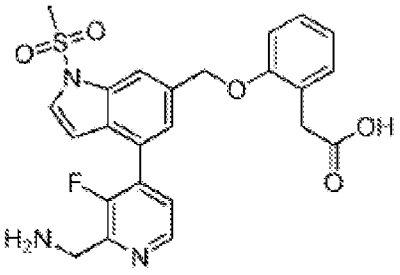
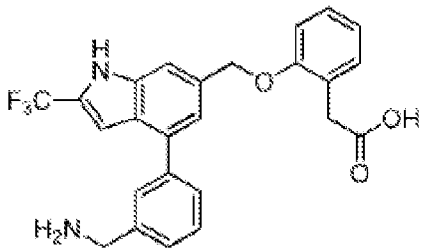
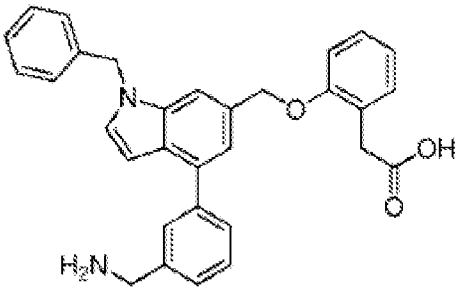
	

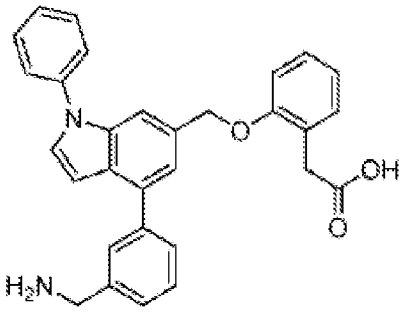
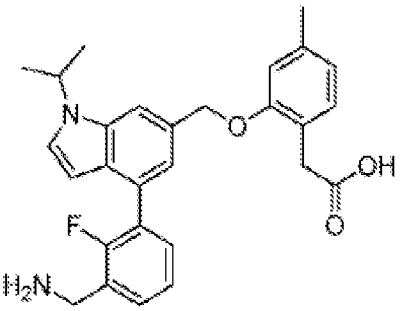
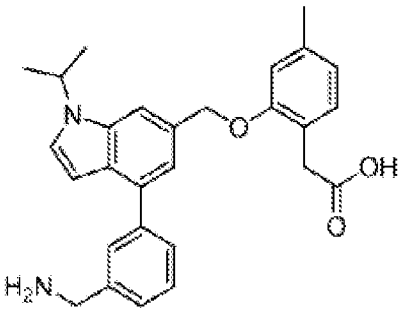
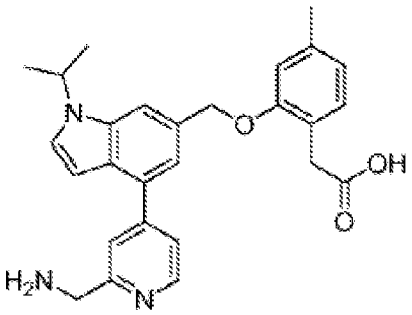
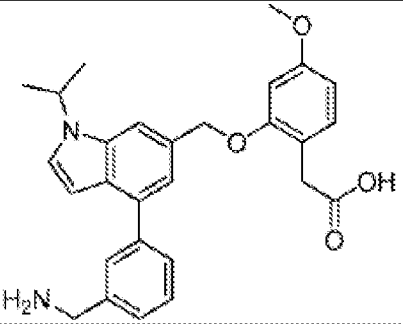
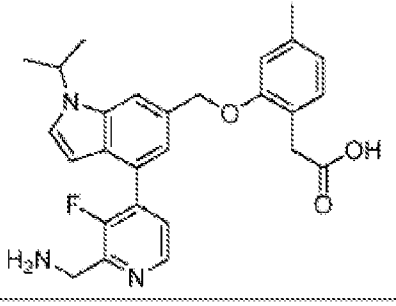
	
	
	
	
	

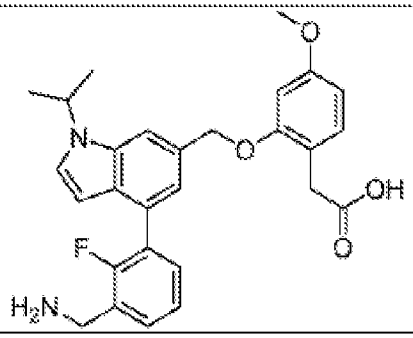
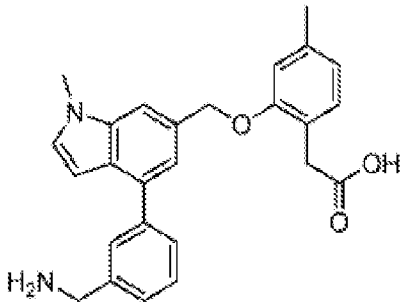
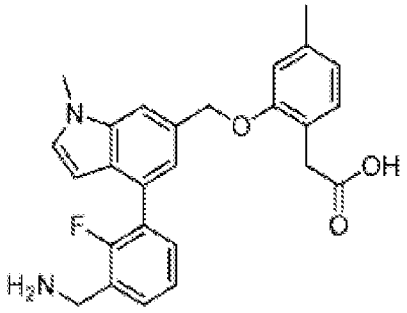
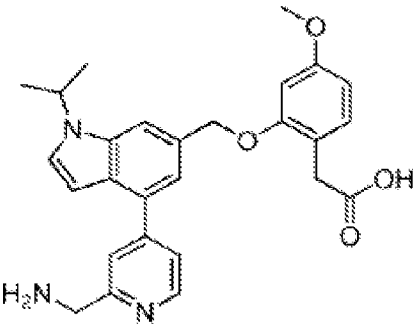
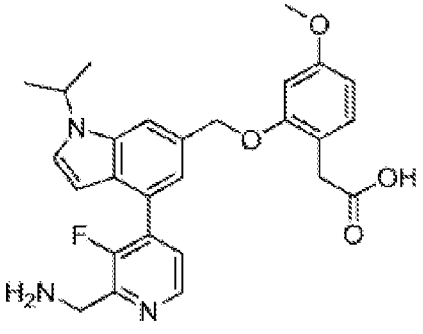
	
	
	
	
	
	

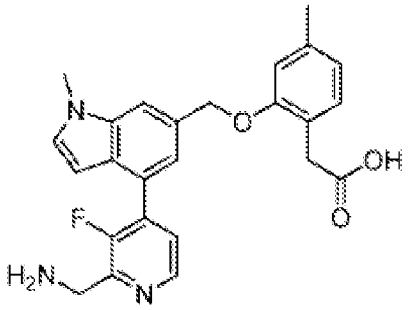
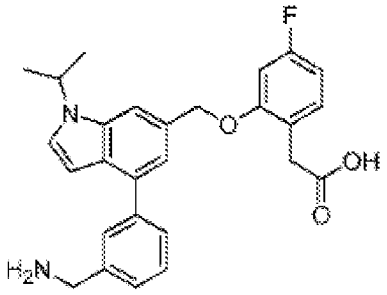
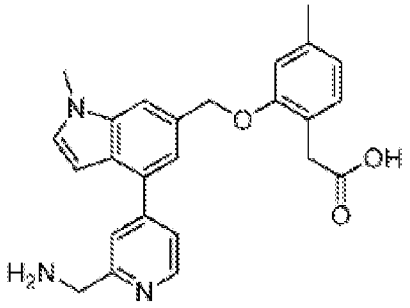
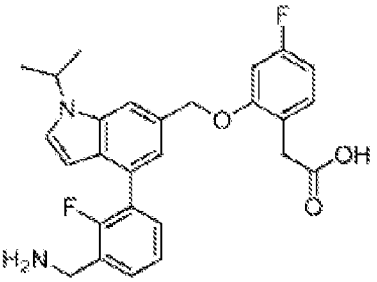
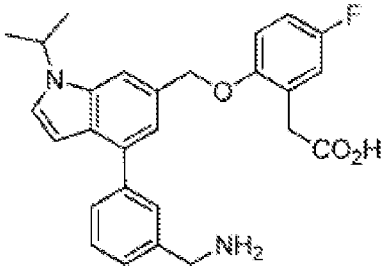
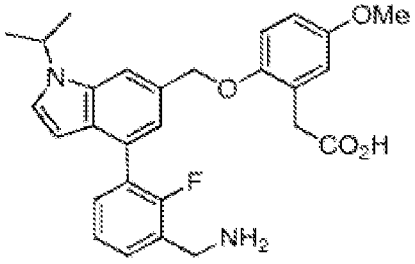


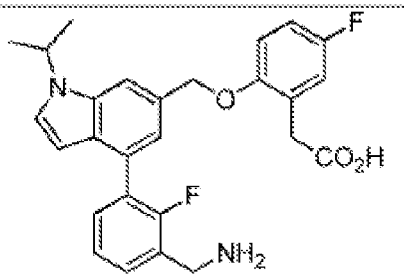
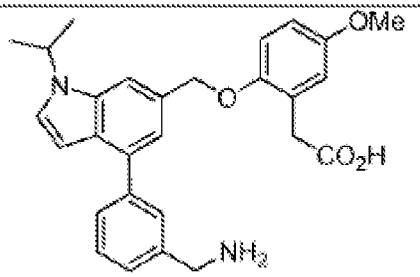
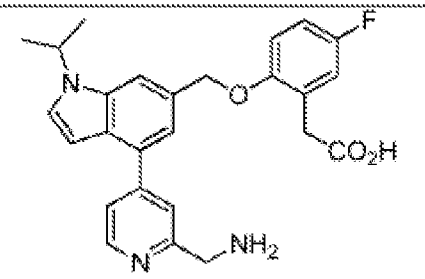
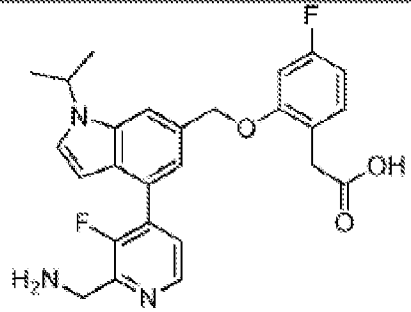
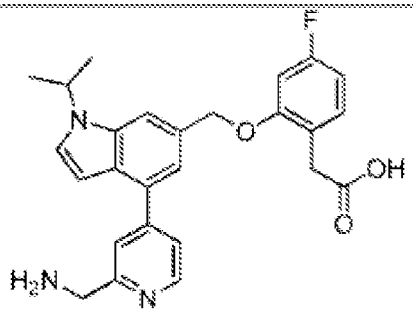
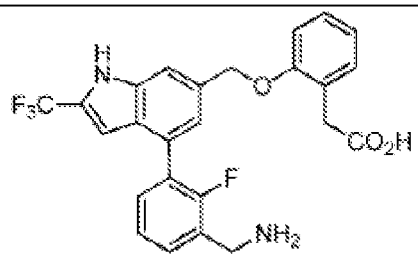
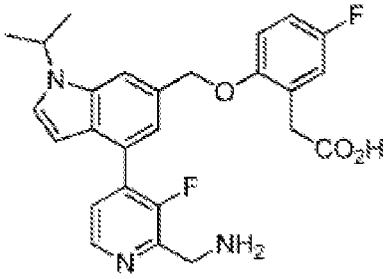
	
	
	
	
	

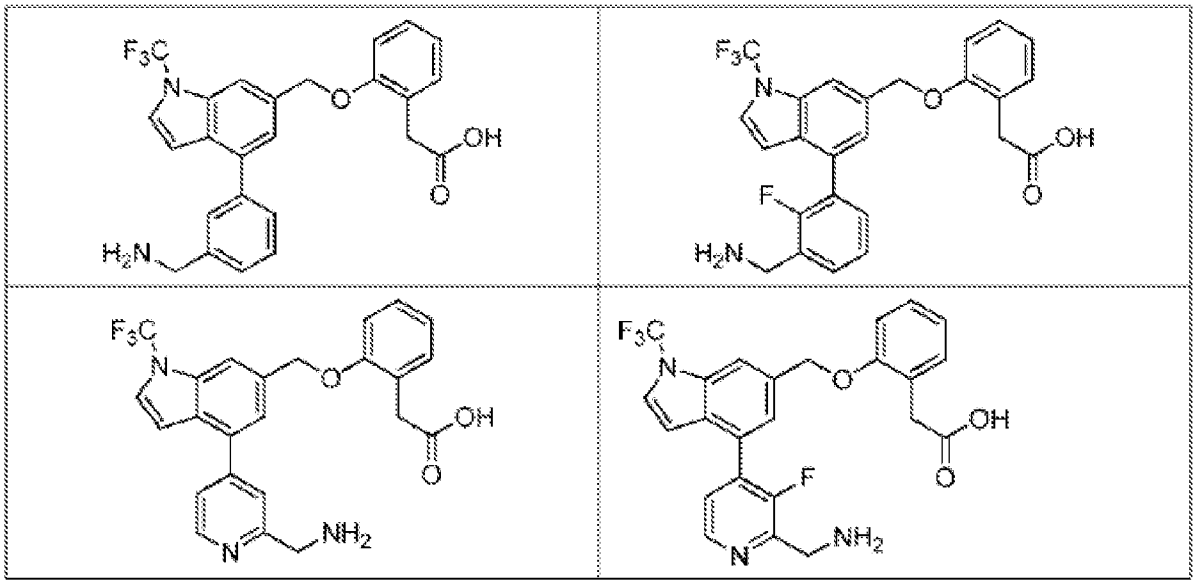
	
	
	
	
	
	



Compoziții farmaceutice

Invenția furnizează compoziții farmaceutice, fiecare cuprinzând unul sau mai mulți compuși conform invenției, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și un purtător acceptabil farmaceutic. În anumite variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic. În anumite variante de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o multitudine de compuși conform invenției, care pot include săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, și un purtător acceptabil farmaceutic.

În anumite variante de realizare, o compoziție farmaceutică conform invenției mai cuprinde cel puțin un agent activ farmaceutic suplimentar, altul decât un compus conform invenției. Respectivul cel puțin un agent activ farmaceutic suplimentar poate fi un agent util în tratamentul unei boli sau afecțiuni caracterizate printr-o activitate anormală a sistemului de complement.

Compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi preparate prin combinarea a unul sau mai mulți compuși conform invenției cu un purtător acceptabil farmaceutic și, opțional, unul sau mai mulți agenți activi farmaceutic suplimentari.

Metode de utilizare

Prezenta invenție furnizează compuși, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt utile pentru tratarea sau prevenirea unei boli sau afecțiuni caracterizate printr-o activitate anormală a sistemului de complement.

În anumite aspecte, invenția furnizează un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare ca un medicament.

În anumite aspecte, compușii conform invenției sunt furnizați pentru utilizare în metode de tratare sau prevenire a unei boli sau afecțiuni caracterizate printr-o activitate anormală a sistemului de complement. Metoda include etapa de administrare la un subiect care are nevoie de acesta, a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, astfel tratând sau prevenind boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement. Prin reducerea activității sistemului de complement la subiect, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este tratată.

Alternativ, în anumite aspecte, invenția furnizează un compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni caracterizate printr-o activitate anormală a sistemului de complement.

Alternativ, în anumite aspecte, invenția furnizează utilizarea unui compus conform invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratamentul unei boli sau afecțiuni caracterizate printr-o activitate anormală a sistemului de complement.

Astfel cum se utilizează în prezenta, o "boală sau afecțiune caracterizată printr-o activitate anormală a sistemului de complement" se referă la orice boală sau afecțiune în care este de dorit să se reducă activitatea sistemului de complement. De exemplu, se poate dori să se reducă activitatea sistemului de complement în contextul activării neadecvate sau hiperactivării sistemului de complement.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o tulburare imunologică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală a sistemului nervos central.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală renală.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală cardiovasculară.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o boală neurodegenerativă sau o boală neurologică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este selectată din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenia gravis, neuromielita optica, glomerulonefrita membranoproliferativă, boala cu depozit dens, boala de aglutinină rece, și sindromul antifosfolipidic catastrofal.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este hemoglobinurie nocturnă paroxistică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este sindrom uremic hemolitic atipic.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este respingerea transplantului de organe.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este miastenia gravis.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este neuromielita optică.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este glomerulonefrita membranoproliferativă.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este boala cu depozit dens.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este boala de aglutinină rece.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea este sindromul antifosfolipidic catastrofal.

În alte variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este sindromul de detresă respiratorie a adultului, infarct miocardic, inflamație pulmonară, rejecția hiperacută (respingerea transplantului), septicemie, bypass cardiopulmonar, arsuri, astm, restenoză, sindromul disfuncției multiple de organe, sindromul Guillain-Barré, șoc hemoragic, hemoglobinurie nocturnă paroxistică, glomerulonefrită, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, infertilitate, boala Alzheimer, rejecția de organe (transplant), miastenia gravis, scleroză multiplă, depozitarea trombocitelor, sau hemodializă.

În alte variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este selectată din grupul constând din vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA) (AAV), anemie hemolitică autoimună caldă, nefropatie cu IgA, glomerulonefrită C3, și glomeruloscleroza focală segmentară.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o tulburare hematologică.

În alte variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este o tulburare oculară sau o tulburare a ochilor.

În anumite variante de realizare, boala sau afecțiunea caracterizată de activitate anormală a sistemului de complement este degenerare maculară, degenerare maculară asociată vârstei (AMD), edem macular, edem macular diabetic, neovascularizare coroidală (CNV), uveită, uveită Behcet, retinopatie diabetică proliferativă, retinopatie diabetică neproliferativă, glaucom, retinopatie hipertensivă, o boală de neovascularizare a corneei, respingerea transplantului post-cornean, o boală distrofică a corneei, o boală autoimună a ochilor uscați, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Sjogren, o boală a ochilor uscați provocată de factori de mediu, distrofie endotelială Fuchs, ocluzia de venă retiniană, sau inflamație postoperatorie.

Formulări, căi de administrare și dozare

Compușii conform invenției, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi formulați sub formă de compoziții farmaceutice și administrați la o gazdă mamifer, cum ar fi un pacient uman, într-o varietate de forme adaptate la calea de administrare aleasă, de exemplu, oral sau parenteral, pe cale intravenoasă, intraperitoneală, intramusculară, topică, sau subcutanată. Sunt, de asemenea, avute în vedere în cadrul invenției și alte căi de administrare.

Astfel, compușii din prezenta pot fi administrați sistemic, de exemplu, oral, în combinație cu un vehicul acceptabil farmaceutic cum ar fi un diluant inert sau un purtător comestibil asimilabil. Aceștia pot fi incluși în capsule gelatinoase cu înveliș tare sau moale, pot fi comprimați în tablete, sau pot fi încorporați

direct cu alimentele în dieta pacientului. Pentru administrare terapeutică orală, compusul activ poate fi combinat cu unul sau mai mulţi excipienţi şi utilizat sub formă de tablete ingerabile, tablete bucale, pastile, capsule, elixire, suspensii, siropuri, şi caşete. Aceste compoziţii şi preparate trebuie să conţină cel puţin 0,1% compus activ. Procentajul compoziţiilor şi preparatelor poate, bineînţeles, să fie variat şi poate fi în mod convenabil între aproximativ 2% şi aproximativ 60% din greutatea unei forme de dozare unitară dată. Cantitatea de compus activ din aceste compoziţii utile terapeutic este de aşa natură încât să se obţină un nivel de dozare eficient..

Tabletele, pastilele, pilulele, şi capsulele pot de asemenea să conţină următorii diluanţi şi purtători: lianţi, cum ar fi gumă tragacant, acacia, amidon de porumb sau gelatină; excipienţi, cum ar fi fosfat dicalcic; un agent de dezintegrare, cum ar fi amidon de porumb, amidon de cartofi, sau acid alginic; un lubrifiant, cum ar fi stearat de magneziu; şi un agent îndulcitor, cum ar fi sucroză, fructoză, lactoză sau aspartan, sau se poate adăuga un agent aromatizant, cum ar fi mentă, ulei de perişor, sau aromă de cireşe. Atunci când forma de dozare unitară este o capsulă, aceasta poate conţine, în plus faţă de materialele de tipul celor de mai sus, un purtător lichid, cum ar fi un ulei vegetal sau un polietilen glicol. Pot fi prezente numeroase alte materiale ca învelişuri sau care modifică în alt mod forma fizică a formei de dozare unitară solidă. De pildă, tabletele, pilulele, sau capsulele pot fi acoperite cu gelatină, ceară, şelac sau zahăr. Un sirop sau elixir poate conţine compusul activ, zaharoză sau fructoză ca agent îndulcitor, metil şi propilparabeni ca agenţi de conservare, un colorant şi aromatizanţi, cum ar fi aromă de cireşe sau de portocale. Bineînţeles, orice material utilizat la prepararea oricărei forme de dozare unitară trebuie să fie acceptabil farmaceutic şi substanţial netoxic în cantităţile utilizate. În plus, compusul activ poate fi incorporat în preparate şi dispozitive cu eliberare susţinută.

Compusul activ poate de asemenea să fie administrat intravenos sau intraperitoneal prin infuzie sau injecţie. Soluţiile cu compusul activ sau sărurile acestuia pot fi preparate în apă sau soluţie apoasă acceptabilă fiziologic, opţional amestecată cu un agent tensioactiv netoxic. Dispersiile pot de asemenea să fie preparate în glicerol, polietilen glicoli lichizi, triacetină, şi amestecuri ale acestora şi în uleiuri. În condiţii obişnuite de depozitare şi utilizare, aceste preparate conţin un conservant pentru a preveni dezvoltarea de microorganisme.

Formele de dozare farmaceutică adecvate pentru injecţie sau infuzie pot include soluţii sau dispersii apoase sterile sau pulberi sterile cuprinzând ingredientul activ, care sunt adaptate pentru prepararea extemporanee a soluţiilor injectabile sau infuzabile sterile, opţional încapsulate în lipozomi. În toate cazurile, forma de dozare finală trebuie să fie sterilă, fluidă şi stabilă în condiţiile de fabricare şi depozitare. Purtătorul sau vehiculul lichid poate fi un solvent sau un mediu de dispersie lichid cuprinzând, de exemplu, apă, etanol, un poliol (de exemplu, glicerol, propilen glicol, polietilen glicoli lichizi), uleiuri vegetale, gliceril esteri netoxici, şi amestecuri adecvate ale acestora. Fluiditatea corespunzătoare poate fi menţinută, de exemplu, prin formarea de lipozomi, prin menţinerea granulaţiei necesare în cazul dispersiilor sau prin utilizarea de agenţi tensioactivi. Prevenirea acţiunii microorganismelor se poate realiza cu ajutorul a diverşi agenţi antibacterieni şi antifungici, de exemplu, parabeni, clorbutanol, fenol, acid sorbic, şi timerosal. În multe cazuri, va fi preferabil să se includă agenţi izotonici, de exemplu, zaharuri, agenţi de tamponare sau clorură de sodiu. Absorbţia prelungită a compoziţiilor injectabile poate fi realizată prin utilizarea în compoziţii a unor agenţi de întârziere a absorbţiei, de exemplu, monostearat de aluminiu şi gelatină.

Soluţiile injectabile sterile sunt preparate prin încorporarea compusului activ în cantitatea necesară în solventul adecvat împreună cu o varietate dintre ingredientele enumerate mai sus, după cum este necesar, urmată de sterilizare prin filtrare. În cazul pulberilor sterile pentru prepararea de soluţii injectabile sterile, metodele de preparare pot include tehnici de uscare în vid şi de uscare prin congelare, care dau o pulbere din ingredientul activ plus orice alt ingredient dorit prezent în soluţiile filtrate steril în prealabil.

Pentru administrarea topică, compuşii din prezenta pot fi aplicaţi în formă pură, adică, atunci când sunt lichizi. Totuşi, va fi în general de dorit ca aceştia să se administreze pe piele sub formă de compoziţii sau formulări, în combinaţie cu un purtător acceptabil dermatologic, care poate fi un solid sau un lichid.

Purtătorii solizi utili includ solide fin divizate cum ar fi talc, argilă, celuloză microcristalină, siliciu, sau aluminiu. Purtătorii lichizi utili includ apă, alcooli sau glicoli sau amestecuri de apă-alcool/glicol, în care compuşii din prezenta pot fi dizolvaţi sau dispersaţi la niveluri eficiente, opţional cu ajutorul unor agenţi tensioactivi netoxici. Se pot adăuga adjuvanţi, cum ar fi arome, şi agenţi anti-microbieni suplimentari pentru a optimiza proprietăţile unei utilizări anume. Compoziţiile lichide rezultate pot fi aplicate de pe tampoane absorbante, utilizate pentru a impregna bandaje şi alte pansamente, sau pulverizate pe zona afectată utilizând spray-uri cu aerosoli de tipul celor cu pompă.

De asemenea, se pot utiliza agenţi de îngroşare, cum ar fi polimeri sintetici acizi graşi, săruri şi esteri ai acizilor graşi, alcooli graşi, celuloze modificate sau materiale minerale modificate, împreună cu

purtători lichizi pentru a forma paste, geluri, unguente, sau săpunuri, care pot fi întinse pentru a fi aplicate direct pe pielea utilizatorului.

Exemple de compoziții dermatologice utile care pot fi utilizate pentru a distribui compușii conform invenției pe piele sunt cunoscute în domeniu; de exemplu, a se vedea Jacquet și colab. (brevetul din S.U.A. nr. 4,608,392), Geria (brevetul din S.U.A. nr. 4,992,478), Smith și colab. (brevetul din S.U.A. nr. 4,559,157), și Wortzman (brevetul din S.U.A. nr. 4,820,508).

Dozările utile ale compușilor conform invenției pot fi determinate, cel puțin inițial, prin compararea activității *în vitro* și a activității *în vivo* a acestora pe modele de animale. Metodele pentru extrapolarea la oameni a dozărilor eficiente pentru șoareci, și alte animale, sunt cunoscute în domeniu; de exemplu, a se vedea brevetul din S.U.A. nr. 4,938,949.

Cantitatea de compus, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, necesară pentru utilizare în tratament va varia nu numai în funcție de compusul anume, sau sarea selectată, dar și în funcție de calea de administrare, natura afecțiunii care este tratată, și vârsta și condiția pacientului, aflându-se în definitiv la discreția medicului curant sau clinician.

În general, totuși, o doză adecvată se va situa în intervalul de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 100 mg/kg de greutate corporală a primitorului pe zi, de exemplu, de la aproximativ 3 până la aproximativ 90 mg/kg de greutate corporală pe zi, de la aproximativ 6 până la aproximativ 75 mg per kilogram de greutate corporală pe zi, de la aproximativ 10 până la aproximativ 60 mg/kg de greutate corporală pe zi, sau de la aproximativ 15 până la aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală pe zi.

Compușii conform invenției, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi formulați convenabil în formă de dozare unitară; de exemplu, conținând 5 până la 1000 mg, 10 până la 750 mg, sau 50 până la 500 mg de ingredient active per formă de dozare unitară. Într-o variantă de realizare, invenția furnizează o compoziție cuprinzând un compus conform invenției, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia, formulat într-o astfel de formă de dozare unitară. Doza dorită poate fi prezentată în mod convenabil într-o singură doză sau sub formă de doze divizate pentru a fi administrate la intervale adecvate, de exemplu, ca două, trei, patru sau mai multe sub-doze pe zi. Sub-doza însăși poate fi mai departe divizată, de exemplu, într-un număr de administrări discrete, distanțate larg.

Compușii conform invenției, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot de asemenea să fie administrați în combinație cu alți agenți terapeutici, de exemplu, alți agenți care sunt utili pentru tratarea sau prevenirea ischemiei, pierderilor de sânge, sau leziunilor de reperfuzie. În anumite variante de realizare, compușii conform invenției, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot de asemenea să fie administrați în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici care sunt utili pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni oculare sau afecțiuni a ochilor.

Alte sisteme de livrare pot include sisteme de eliberare în timp, de eliberare întârziată, sau de eliberare susținută, astfel cum sunt bine cunoscute în domeniu. Aceste sisteme pot evita administrările repetate ale compusului activ, sporind convenienta pentru subiect și medic. Multe tipuri de sisteme de livrare cu eliberare sunt disponibile și cunoscute persoanelor având cunoștințe normale în domeniu. Utilizarea unui implant cu eliberare susținută pe termen lung poate fi de dorit. Eliberare pe termen lung, astfel cum se utilizează în prezenta, semnifică faptul că sistemul de livrare sau este construit pe bază de implant și proiectat să livreze niveluri terapeutice ale ingredientului activ timp de cel puțin 30 de zile, și preferabil 60 de zile.

În anumite variante de realizare, un compus conform invenției este formulat pentru administrare intraoculară, de exemplu injecție directă sau inserție cu sau în asociere cu un dispozitiv medical ocular. În anumite variante de realizare, un compus conform invenției este formulat ca o soluție oftalmică. În anumite variante de realizare, un compus conform invenției poate fi administrat prin livrare oculară, de exemplu, prin administrare oculară locală, incluzând administrare topică, intravitroasă, perioculară, transsclerală, retrobulbară, juxtasclerală, supracoroidală, sau subtenonică. Un compus conform invenției poate fi administrat prin livrare oculară singur, sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

Compușii conform invenției pot fi formulați pentru depozitare într-un dispozitiv medical, care poate include oricare dintre o varietate de grefe convenționale, stenturi, incluzând grefe-stent, catetere, baloane, coșulețe, sau alte dispozitive care pot fi desfășurate sau implantate definitiv într-un lumen din organism. Ca exemplu particular, ar fi de dorit să existe dispozitive și metode care să poată livra compușii conform invenției într-o regiune a corpului care a fost tratată prin tehnică intervențională.

Într-o variantă de realizare exemplificativă, un compus conform invenției poate fi depozitat într-un dispozitiv medical, cum ar fi un stent, și livrat către locului tratamentului în vederea tratării unei porțiuni a corpului.

Stenturile au fost utilizate ca vehicule pentru livrarea agenților terapeutici (adică, medicamente). Stenturile intravasculare sunt în general implantate permanent în vasele coronariene sau periferice. Modelele de stenturi le includ pe cele din brevetul din S.U.A. nr. 4,733,655 (Palmaz), brevetul din S.U.A. nr. 4,800,882 (Gianturco), sau brevetul din S.U.A. nr. 4,886,062 (Wiktor). Aceste modele includ atât stenturi metalice, cât și polimerice, precum și stenturi autoexpansive și balon-expandabile. Stenturile pot de asemenea să fie utilizate în vederea livrării unui medicament la punctul de contact cu vasculatura, astfel cum se dezvăluie, de exemplu, în brevetul din S.U.A. nr. 5,102,417 (Palmaz), brevetul din S.U.A. nr. 5,419,760 (Narciso, Jr.), brevetul din S.U.A. nr. 5,429,634 (Narciso, Jr.), și în cererile internaționale de brevet nr. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) și WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center).

Termenul "depozitat" semnifică faptul că compusul este acoperit, adsorbit, dispus, sau încorporat în alt mod în dispozitiv prin metode cunoscute în domeniu. De exemplu, compusul poate fi introdus în și eliberat din ("de tip matrice") sau înconjurat de și eliberat prin ("de tip rezervor") materiale polimerice care acoperă sau se întinde pe dispozitivul medical. În ultimul exemplu, compusul poate fi încastrat în materialele polimerice sau atașat la materialele polimerice utilizând una sau mai multe dintre tehnicile pentru generarea acestor materiale cunoscute în domeniu. În alte formulări, compusul poate fi legat de suprafața dispozitivului medical fără a fi necesară o acoperire, de exemplu prin intermediul unor legături detașabile, și eliberat în timp, sau poate fi îndepărtat prin procese mecanice sau chimice active. În alte formulări, compusul poate fi sub o formă permanent imobilizată care prezintă compusul la locul implantării.

În anumite variante de realizare, compusul poate fi încorporat cu compoziții polimerice în timpul formării de învelișuri biocompatibile pentru dispozitive medicale, cum ar fi stenturi. Învelișurile produse din aceste componente sunt în mod obișnuit omogene și sunt utile pentru acoperirea a o serie d dispozitive concepute pentru implantare.

Polimerul poate fi un polimer bio-stabil sau unul bio-absorbabil în funcție de viteza de eliberare dorită sau de gradul dorit de stabilitate a polimerului, dar adesea este preferat un polimer bio-absorbabil pentru această variantă de realizare, deoarece spre deosebire de un polimer bio-stabil, acesta nu va fi prezent mult timp după implantare pentru a provoca orice răspuns local advers, cronic. Polimerii bio-absorbabili care pot fi utilizați includ, dar nu se limitează la, poli(acid L-lactic), policaprolactonă, poliglicolidă (PGA), poli(lactidă-co-glicolidă) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirat), poli(hidroxibutirat-co-valerat), polidioxanonă, poliortoester, polianhidridă, poli(acid glicolic), poli(acid D-lactic), poli(acid L-lactic), poli(D, acid L-lactic), poli(D, L-lactidă) (PLA), poli (L-lactidă) (PLLA), poli(acid glicolic-co-trimetilen carbonat) (PGA/PTMC), oxid de polietilenă (PEO), polidioxanonă (PDS), polifosfoester, polifosfoester uretan, poli(aminoacizi), cianoacrilați, poli(trimetilen carbonat), poli(iminocarbonat), copoli(eter-esteri) (de exemplu, PEO/PLA), polialchilen oxalați, polifosfazene și biomolecule cum ar fi fibrină, fibrinogen, celuloză, amidon, colagen și acid hialuronic, poliepsilon caprolactonă, acid polihidroxi butiric, poliortoesteri, poliacetali, polidihidropirani, policianoacrilați, copolimeri bloc reticulați sau amfipatici de hidrogeluri, și alți polimeri bio-absorbabili adecvați cunoscuți în domeniu. De asemenea, pot fi utilizați polimeri bio-stabili cu un răspuns tisular cronic relativ scăzut. cum ar fi poliuretani, silicoane, și poliesteri, și alți polimeri pot fi utilizați dacă pot fi dizolvați și întăriți sau polimerizați pe dispozitivul medical, cum ar fi copolimeri de poliolefine, poliizobutilen și etilen-alfaolefină; polimeri și copolimeri acrilici, polimeri și copolimeri de halogenură vinilică, cum ar fi clorură de polivinil; polivinilpirolidonă; polivinil eteri, cum ar fi polivinil metil eter; halogenuri polivinilidenice, cum ar fi fluorură de poliviniliden și clorură de poliviniliden; poliacrilonitril, polivinil ketonă; compuși aromatici polivinilici, cum ar fi polistiren, polivinil esteri, cum ar fi polivinil acetat; copolimeri ai monomerilor vinilici cu monomeri vinilici și olefine, cum ar fi copolimeri etilen-metil metacrilat, copolimeri acrilonitril-stiren, rășini ASL și copolimeri etilen-vinil acetat; copolimer de piran; polihidroxi-propil-metacrilamidă-fenol; polihidroxietil-aspartamidă-fenol; polietilenoxid-polilizină substituit cu resturi de palmitoil; poliamide, cum ar fi Nylon 66 și policaprolactam; rășini alchidice, policarbonați; polioximetilene; poliimide; polieteri; rășini epoxi, poliuretani; celofibră; celofibră-triacetat; celuloză, acetat de celuloză, butirat de celuloză; acetat de celuloză butirat; celofan; nitrat de celuloză; propionat de celuloză; eteri de celuloză; și carboximetil celuloză.

Polimerii și matricele polimerice semipermeabile pot fi formate în articole modelate, cum ar fi valve, stenturi, tuburi, și prosteze.

În anumite variante de realizare ale invenției, compusul conform invenției este cuplat la un polimer sau o matrice polimerică semipermeabilă care este formată ca un dispozitiv stent sau stent-grefă.

În mod obișnuit, polimerii sunt aplicați pe suprafața unui dispozitiv implantabil prin turnare centrifugală, imersare, sau pulverizare. În acest scop pot fi utilizate și alte metode cunoscute în domeniu. Metodele de pulverizare includ metodele tradiționale, precum și tehnici de micro-depunere cu ajutorul unui dozator de tip jet de cerneală. În plus, un polimer poate fi depus pe un dispozitiv implantabil utilizând foto-

modelarea pentru a plasa polimerul doar pe porţiuni specifice ale dispozitivului. Acest înveliş al dispozitivului furnizează un strat uniform în jurul dispozitivului care asigură o difuzie îmbunătăţită a diverşilor analiţi în învelişul dispozitivului.

În anumite variante de realizare ale invenţiei, compusul este formulat pentru eliberare din învelişul polimeric în mediul în care este plasat dispozitivul medical. Preferabil, compusul este eliberat în mod controlat pe parcursul unei durate mari de timp (de exemplu, luni) utilizând cel puţin unul dintre o serie de tehnici bine cunoscute care utilizează purtători polimerici sau straturi pentru a controla eluţia. Unele dintre aceste tehnici sunt descrise în cererea de brevet din S.U.A. 2004/0243225A1.

Mai mult, astfel cum se descrie, de exemplu, în brevetul din S.U.A. nr. 6,770,729, reactivii şi condiţiile de reacţie ale compoziţiilor polimerice pot fi manipulate de aşa natură încât eliberarea compusului din învelişul polimeric să poată fi controlată. De exemplu, coeficientul de difuzie al respectivelor unul sau mai multe învelişuri polimerice poate fi modulat astfel încât să se controleze eliberarea compusului din învelişul polimeric. Într-o variaţie pe această temă, coeficientul de difuzie al respectivelor unul sau mai multe învelişuri polimerice poate fi controlat pentru a modula capacitatea unui analit care este prezent în mediul în care este plasat dispozitivul medical (de exemplu, un analit care facilitează ruperea sau hidroliza unei porţiuni din polimer) pentru a accesa una sau mai multe componente din compoziţia polimerică (şi, de exemplu, de a modula astfel eliberarea compusului din învelişul polimeric). O altă variantă de realizare a invenţiei include un dispozitiv având o multitudine de învelişuri polimerice, fiecare având o multitudine coeficienţi de difuzie. În aceste variante de realizare ale invenţiei, eliberarea compusului din învelişul polimeric poate fi modulată de multitudinea de învelişuri polimerice.

Într-o altă variantă de realizare a invenţiei, eliberarea compusului din învelişul polimeric este controlată prin modularea uneia sau mai multora dintre proprietăţile compoziţiei polimerice, cum ar fi prezenţa unuia sau mai multor compuşi endogeni sau exogeni, sau alternativ, pH-ul compoziţiei polimerice. De exemplu, anumite compoziţii polimerice pot fi constituite în aşa fel încât să elibereze un compus ca răspuns la o scădere a pH-ului compoziţiei polimerice.

Kituri

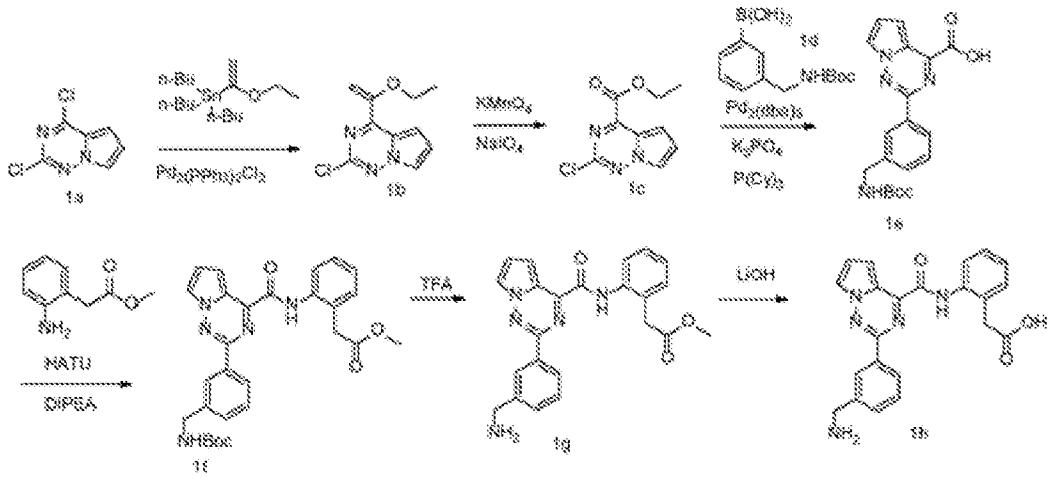
Invenţia furnizează de asemenea un kit, cuprinzând un compus conform invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cel puţin încă un alt agent terapeutic, material de ambalare, şi instrucţiuni pentru administrarea compusului conform invenţiei sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia şi a celuilalt agent terapeutic sau a celorlalţi agenţi terapeutici la un mamifer pentru a trata sau preveni o boală sau afecţiune caracterizată de o activitate anormală a complementului. Într-o variantă de realizare, mamiferul este un om.

Se va înţelege de către persoana de specialitate în domeniile relevante că orice alte modificări şi adaptări adecvate ale compoziţiilor şi metodelor descrise în prezenta sunt uşor de dedus din descrierea invenţiei conţinute aici, în virtutea informaţiilor deţinute de către persoana având cunoştinţe normale în domeniu, şi pot fi realizate fără a se produce o îndepărtare de la scopul invenţiei sau al oricărei variante de realizare a acesteia.

EXEMPLE

Fiind acum descrisă în detaliu prezenta invenţie, aceasta va fi mai uşor de înţeles prin trimitere la următoarele exemple, care sunt incluse aici exclusiv în scop ilustrativ şi nu sunt menite să limiteze invenţia.

Schema 1 (nu în conformitate cu prezenta invenţie)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (1h)

Etapa 1: Prepararea de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (1b)

La o soluție de 2,4-dicloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (**1a**) (3 g, 15,96 mmoli, CAS# 918538-05-3) în DMF (50 mL) în atmosferă de Ar s-a adăugat 1-etoxiviniltri-*n*-butiltină (7,07 mL, 20,74 mmoli, CAS# 97674-02-7) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (0,56 g, 0,8 mmoli). Amestecul s-a încălzit cu agitare la 100 °C timp de 30 min, s-a răcit la temperatura camerei și s-a diluat cu EtOAc (150 mL). Amestecul de reacție s-a spălat cu apă (50 mL), saramură (30 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] pentru a da 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (**1b**) (2,2 g, 62% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,03 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (1c)

Periodat de sodiu (1,17 g, 5,47 mmoli) s-a suspendat în apă (9 mL) și s-a sonicat până când s-a obținut o soluție limpede (pH ~4). Această soluție s-a adăugat la o soluție de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (**1b**) (612 mg, 2,74 mmoli) în 1,4-dioxan (40 mL). S-a adăugat $KMnO_4$ (43 mg, 0,27 mmoli) și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. pH-ul amestecului de reacție s-a ajustat între 7-8 utilizând soluție apoasă saturată de K_2CO_3. Precipitatul s-a filtrat, s-a clătit temeinic cu DCM (4 x 20 mL). Filtratele combinate s-au spălat cu apă, saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (212 mg, 34% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (dd, J= 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 4,47 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (1e)

La o soluție de 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (150 mg, 0,67 mmoli) în dioxan (6 mL) s-a adăugat acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (192 mg, 0,77 mmoli; CAS# 199609-62-6), trifosfat de potasiu (282 mg, 1,33 mmoli) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (56 mg, 0,2 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (61 mg, 0,07 mmoli). Amestecul s-a degazificat și s-a umplut cu Ar, apoi s-a încălzit la 125 °C timp de 30 min. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă, saramură, s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-30%] pentru a da acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (150 mg, 61% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 - 8,08 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 11,2, 5,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 4,22 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (1f)

La o soluție de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (95 mg, 0,26 mmoli) în DMF (8 mL) s-au adăugat 2-(2-aminofenil)acetat de metil (51 mg, 0,31 mmoli, CAS# 35613-44-6), DIPEA (0,14 mL, 0,77 mmoli) și HATU (118 mg, 0,31 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC peste noapte, s-a diluat cu EtOAc (60 mL), s-a spălat cu apă (3 xs), saramură, s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] pentru a da 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (**1f**) (98 mg, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,44 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (1g)

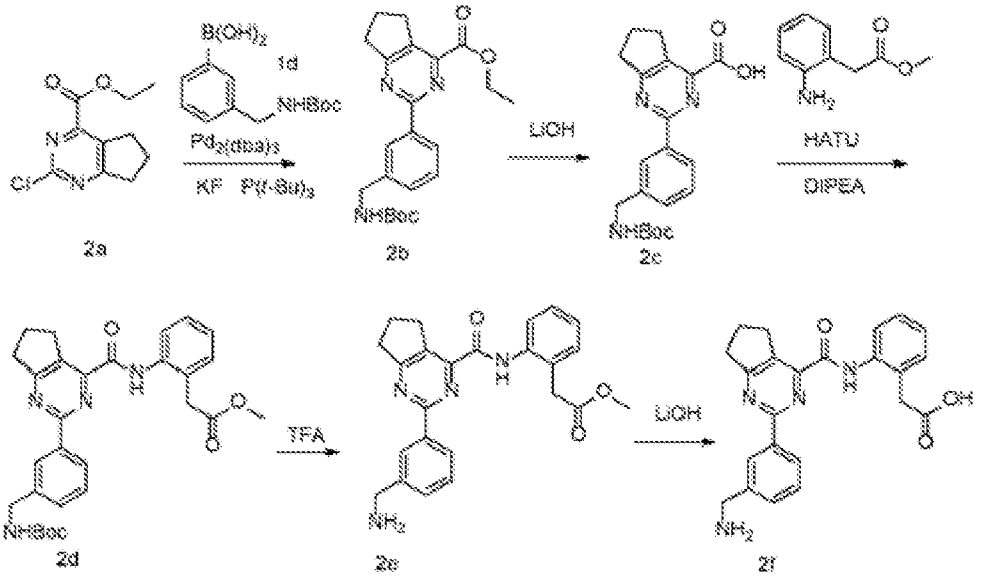
La o soluție de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (**1f**) (92 mg, 0,18 mmoli) în DCM (8 mL) s-a adăugat TFA (0,28 mL, 3,57 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 2h și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] pentru a da compusul (**1g**) (73 mg, 98% randament) sub forma unui solid galben, 23 mg s-a transformat în

sare de HCl și s-a liofilizat pentru a da sare de HCl a 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetatului de metil (**1g**) (25 mg) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,69 - 8,62 (m, 1H), 8,58 (d, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,39 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 4H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,55 (s, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); (ES-): 414,4 (M-1), 450,3 (M+Cl); HPLC, puritate 92,70%.

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (1h)

La o soluție de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (**1g**) (62 mg, 0,15 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu hidrat (63 mg, 1,49 mmoli) în apă (2 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la TC peste noapte. THF s-a îndepărtat sub vid, reziduul obținut s-a acidificat la pH 4 cu HCl (2N), solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă (3 x 2mL) și s-a uscat în vid pentru a da acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-fJ[1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (**1h**) (36 mg, 61% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,36 (s, 1H), 9,19 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,33 - 8,21 (m, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1); HPLC puritate, 90,46%.

Schema 2 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetic (2f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilat de etil (2b)

Compusul **2b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilat de etil **(2a)** (200 mg, 0,88 mmoli; CAS # 1660116-32-4; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Blaquiere, Nicole și colab. în cererea internațională PCT, 2015025026, 26 Feb 2015) în DMF (20 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (251 mg, 0,97 mmoli), fluorură de potasiu (169 mg, 2,91 mmoli), tri-*terț*-butilfosfină (1,59 mL, 1,59 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,18 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 14 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 4:1)] 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilat de etil **(2b)** (128 mg, 37% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 - 8,22 (m, 2H), 7,57 - 7,33 (m, 3H), 4,40 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 4,22 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,12 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 420,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilic (2c)

Compusul **2c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilat de etil **(2b)** (125 mg, 0,31 mmoli) în THF (10 mL) și MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (81 mg, 1,89 mmoli) în apă (10 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilic **(2c),** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES-) 368,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (2d)

Compusul **2d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxilic **(2e)** utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de metil (104 mg, 0,63 mmoli), DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmoli) și HATU (239 mg, 0,63 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil **(2d)** (127 mg) sub forma unui solid galben, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 517,4 (M+1), 539,4 (M+Na); (ES-): 515,4 (M-1).

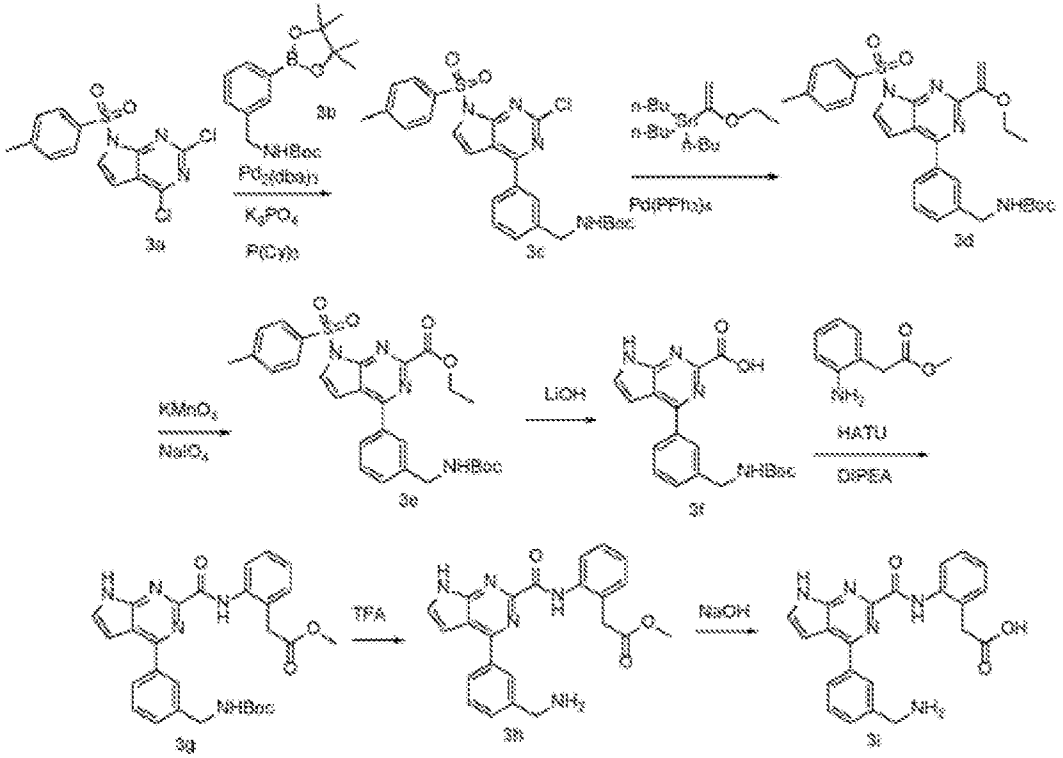
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (2e)

Compusul **2e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil **(2d)** (127 mg, 0,25 mmoli) utilizând TFA (0,57 mL, 7,38 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DCM/DMA-80 (1:0 la 4:1)] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil (2e) (68 mg, 66% randament pentru trei etape) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 7,91 - 7,67 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H); MS (ES+): 417,3 (M+1); (ES-) 415,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetic (2f)

Compusul **2f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetat de metil **(2e)** (34 mg, 0,082 mmoli) în THF (5 mL) și MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (21 mg, 0,49 mmoli) în apă (5 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidină-4-carboxamido)fenil)acetic **(2f)** (24 mg, 73% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 3H), 8,46 - 8,23 (m, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1); (ES-): 401,4 (M-1).

Schema 3



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (3i)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (3e)

Compusul **3c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină **(3a)** (5 g, 14,61 mmoli; CAS # 934524-10-4; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Su, Qibin și colab.; în Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) în dioxan (100 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (3,25 g, 9,74 mmoli; CAS#: 832114-05-3), fosfat de tripotasiu (4,55 g, 21,43 mmoli) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (0,82 g, 2,92 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,89 g, 0,97 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 120 °C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(3e)** (2,9 g, 58,0% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J*= 4,1 Hz, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,58 - 7,44 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,23 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 535,3, 537,3 (M+Na); (ES-): 511,3, 513,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (3d)

Compusul **3d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(3c)** (2,5 g, 4,87 mmoli) în DMF (100 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (2,16 mL, 6,34 mmoli) și $Pd(Ph_3P)_4$ (0,28 g, 0,24 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 4h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3d)** (1,7 g, 64% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,07 (d, *J*= 4,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,18 (d, *J*= 4,1 Hz, 1H), 5,72 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 571,4 (M+Na); (ES-): 547,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 4-(3-((terț-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (3e)

Compusul **3e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(3d)** (1,5 g, 2,73 mmoli) în 1,4-dioxan (50 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (1,17 g, 5,47 mmoli) în apă (10 mL) și $KMnO_4$ (2 x 86 mg, 2 x 0,55 mmoli, a doua dozare după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-((terț-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(3e)** (500 mg, 33% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 551,3 (M+1), 573,3 (M+Na); (ES-): 549,4 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic (3f)

Compusul **3f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(3e)** (500 mg, 0,91 mmoli) în THF (10 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (76 mg, 1,82 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic **(3f)** (145 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 12,69 (d, *J*= 21,6 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,18 - 8,05 (m, 2H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 4,27 (d, *J*= 6,3 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES-): 367,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil (3g)

Compusul **3g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic **(3f)** (120 mg, 0,33 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de metil (161 mg, 0,98 mmoli), DIPEA (0,11 mL, 0,65 mmoli) și HATU (186 mg, 0,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil **(3g)** (42 mg, 25% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+) 538,3 (M+1).

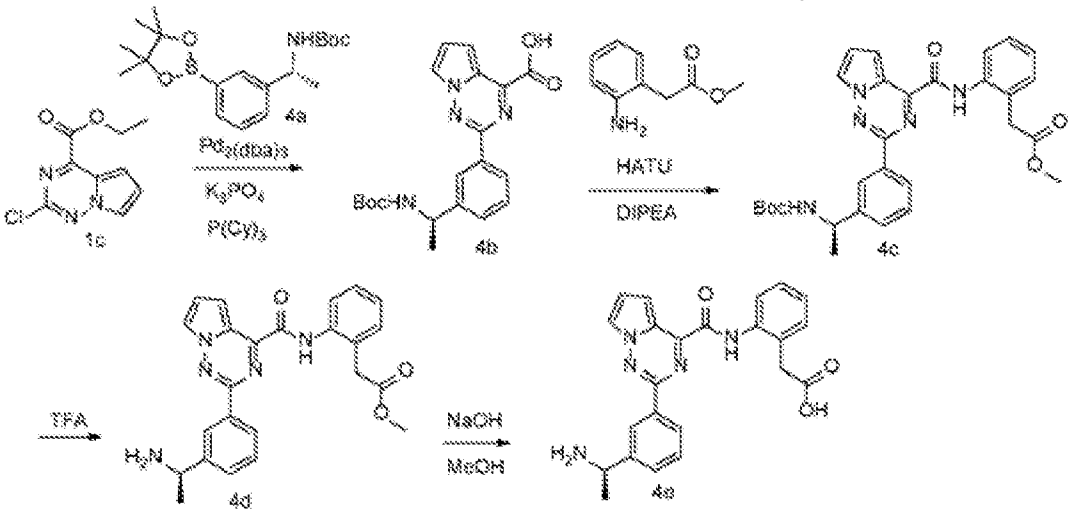
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil (3h)

Compusul **3h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil **(3g)** (40 mg, 0,078 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,06 mL, 0,78 mmoli). Aceasta a dat 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil **(3h)** (13 mg, 40% randament) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (3i)

La o soluție de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de metil **(3h)** (13 mg din etapa de mai sus) în MeOH (5 mL) s-a adăugat NaOH (12 mg, 0,31 mmoli) în apă (1 mL) și s-a agitat la TC timp de 2h. MeOH s-a îndepărtat sub vid, reziduul s-a acidificat la pH 3 și s-a purificat prin cromatografie în fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(3i)** (2 mg, 6% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,83 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,49 - 8,23 (m, 5H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 436,3 (M+Cl); puritate HPLC 98,03%.

Schema 4 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (4e)

Etapa 1: Prepararea de acid (R)-2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (4b)

Compusul **4b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (300 mg, 1,33 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamat de (R)-*terț*-butil **(4a)** (600 mg, 1,73 mmoli; CAS# 887254-66-2, preparat în conformitate cu procedeul expus în cererea internațională PCT, 2015009977, 22 ian 2015), soluție de fosfat de tripotasiu (564 mg, 2,66 mmoli) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (112 mg, 0,4 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (122 mg, 0,13 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 30 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-30%] acid (R)-2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(4b)** (150 mg, 30% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES-): 381,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil (4c)

Compusul **4c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (R)-2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(4b)** (150 mg, 0,39 mmoli) în DMF (8 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de metil (78 mg, 0,47 mmoli), DIPEA (0,21 mL, 1,18 mmoli) și HATU (179 mg, 0,47 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil **(4c)** (60 mg, 29% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 552,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil (4d)

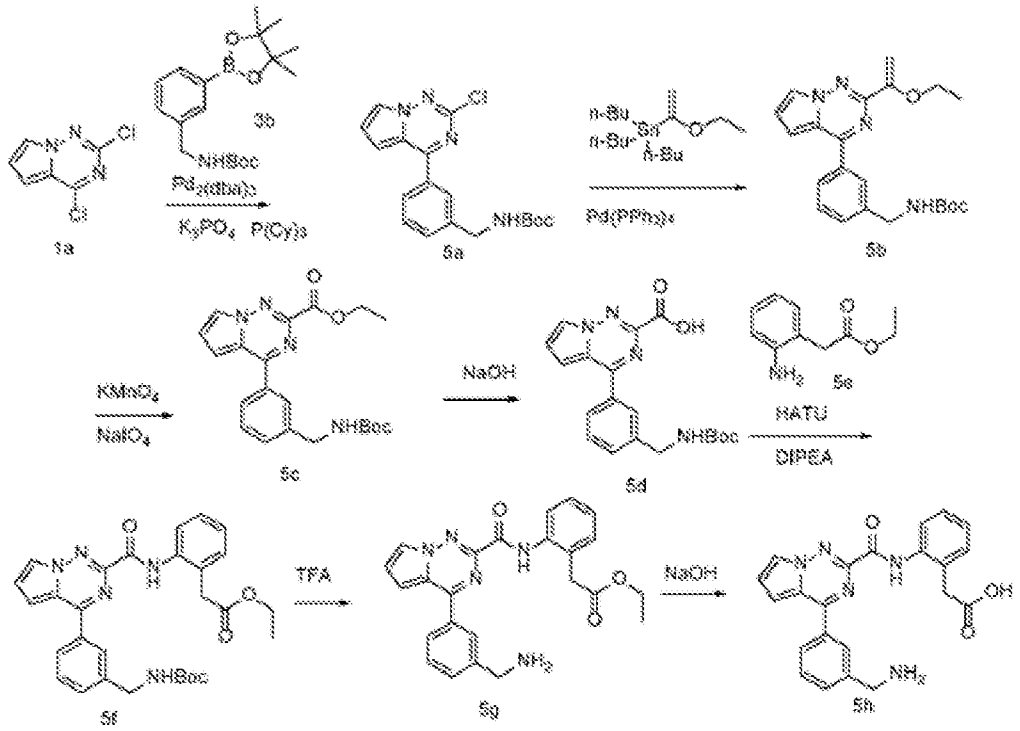
Compusul **4d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil **(4c)** (60 mg, 0,11 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,087 mL, 1,13 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil **(4d)** (12 mg, 25% randament), MS (ES+): 452,3 (M+Na); (ES-): 428,3 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (4e)

La o soluție de 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-metil **(4d)** (12 mg, 0,028 mmoli) în MeOH (5 mL) s-a adăugat o soluție de NaOH (18 mg, 0,45 mmoli) în apă (1 mL). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 2h la TC și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta MeOH. Reziduul s-a acidificat la PH~3 și s-a purificat prin cromatografie în fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(4e)** (7 mg, 15%

randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,89 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,70 - 8,46 (m, 5H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H,, schimbabil cu D_2O), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 4,65 - 4,47 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,60 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 438,3 (M+Na); (ES-): 414,4 (M-1); puritate HPLC, 98,78%.

Schema 5 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetic (5h)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (5a)

Compusul **5a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-dicloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (**1a**) (1 g, 5,32 mmoli) în dioxan (50 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,48 g, 4,43 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,88 g, 8,86 mmoli) în apă (5 mL), triciclohexilfosfină (373 mg, 1,33 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,406 g, 0,44 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 75 °C timp de 60 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-30%] 3-(2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(5a)** (1 g, 63% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 4,27 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (5b)

Compusul **5b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(5a)** (3,2 g, 8,92 mmoli) în DMF (60 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (3,65 mL, 10,70 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,515 g, 0,45 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 10h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(5b)** (3,1 g, 88% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,64 - 7,47 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 12H).

Etapa 3: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilat de etil (5c)

Compusul **5c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(2-(1-etoxivinil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(5b)** (500 mg, 1,27 mmoli) în 1,4-dioxan (50 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (542 mg, 2,54 mmoli) în apă (20 mL) și $KMnO_4$ (120 mg, 0,76 mmoli, prima dozare și a doua dozare 40 mg, 0,25 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilat de etil **(5c)** (255 mg, 51% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 12H); MS (ES+): 397,3 (M+1); (ES-): 395,4 (M-1)

Etapa 4: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilic (5d)

Compusul **5d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilat de etil **(5c)** (1,6 g, 4,04 mmoli) în MeOH/THF (20 mL, 1:1) utilizând hidroxid de sodiu (258 mg, 6,46 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-10%] acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilic **(5d)** (960 mg, 65% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,71 (s, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 2H), 7,64 - 7,47 (m, 3H), 7,34 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 4,27 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 369,3 (M+1); (ES-): 367,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de *2-(2-(4-(3-(((terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (5f)

Compusul **5f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilic **(5d)** (200 mg, 0,54 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (117 mg, 0,65 mmoli), DIPEA (0,142 mL, 0,81 mmoli) și HATU (248 mg, 0,65 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de coloană inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(5f)** (212 mg, 74% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 2,7, 1,3 Hz, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 4,30 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,98 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 530,4 (M+1); (ES-): 528,5 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (5g)

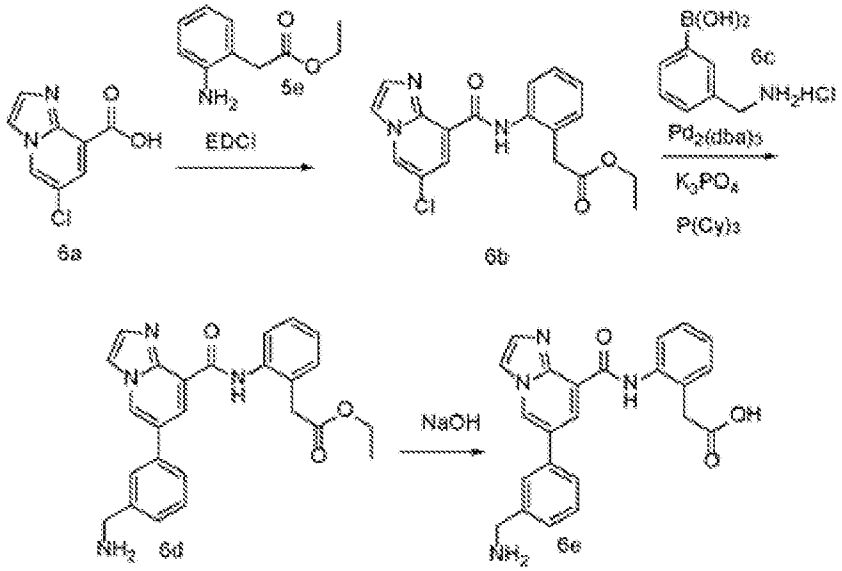
Compusul **5g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(5f)** (210 mg, 0,4 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,31 mL, 3,97 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(5g)** (152 mg, 89% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,51 - 8,44 (m, 2H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 3H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 3,98 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1), 452,3 (M+Na); puritate HPLC, 99,46%.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetic (5h)

Compusul **5h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(5g)** (70 mg, 0,16 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (33 mg, 0,82 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxamido)fenil)acetic **(5h)** (39 mg, 60% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,78 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,59 - 8,32 (m, 6H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,72 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m,

3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl); puritate HPLC, 99,40%.

Schema 6 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic (6e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (6b)

La o soluție de acid 6-cloroimidazo[1,2-a]piridină-8-carboxilic **(6a)** (650 mg, 3,31 mmoli; CAS# 155735-02-7) în MeOH (10 mL) s-a adăugat 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (593 mg, 3,31 mmoli; CAS # 87-25-2) și clorhidrat de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (EDCI, 697 mg, 3,64 mmoli), amestecul rezultat s-a agitat la TC peste noapte și s-a diluat cu EtOAc (60 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu apă (3 xs), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%], urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(6b)** (770 mg, 65% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,17 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 358,2 (M+1), 380,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (6d)

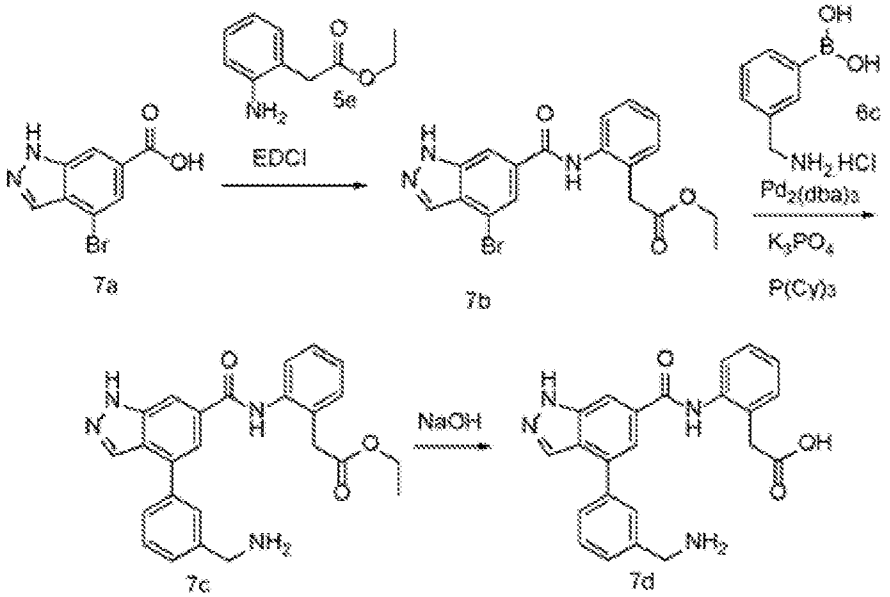
Compusul **6d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(6b)** (250 mg, 0,70 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (196 mg, 1,05 mmoli; CAS # 146285-80-5), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,61 mL, 2,10 mmoli), triciclohexilfosfină (58,8 mg, 0,210 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (64,0 mg, 0,07 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%], urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(6d)** (195 mg, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 cu D_2O) δ 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,86 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,93 - 3,92 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,4 (M+Cl); puritate HPLC 99,56%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic (6e)

Compusul **6e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(6d)** (108 mg, 0,25 mmoli)

în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (50,4 mg, 1,26 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic **(6e)** (90 mg, 89% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 cu D_2O) δ 9,29 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); (ES-): 399,4 (M-1), 435,4 (M+Cl); puritate HPLC, 100%.

Schema 7 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (7d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (7b)

La o soluție de acid 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilic **(7a)** (500 mg, 2,07 mmoli; CAS# 885523-43-3) în MeOH (10 mL) s-a adăugat 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (372 mg, 2,07 mmoli) și clorhidrat de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (EDCI, 437 mg, 2,28 mmoli), s-a agitat la TC peste noapte și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta MeOH. Reziduul obținut s-a preluat în apă (5 mL) și TBME (3 mL), s-a agitat la TC timp de 30 min la TC și solidul s-a colectat prin filtrare pentru a da 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(7b)** (650 mg,78% randament) sub forma unui solid cafeniu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,44 - 7,20 (m, 4H), 3,96 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,01 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

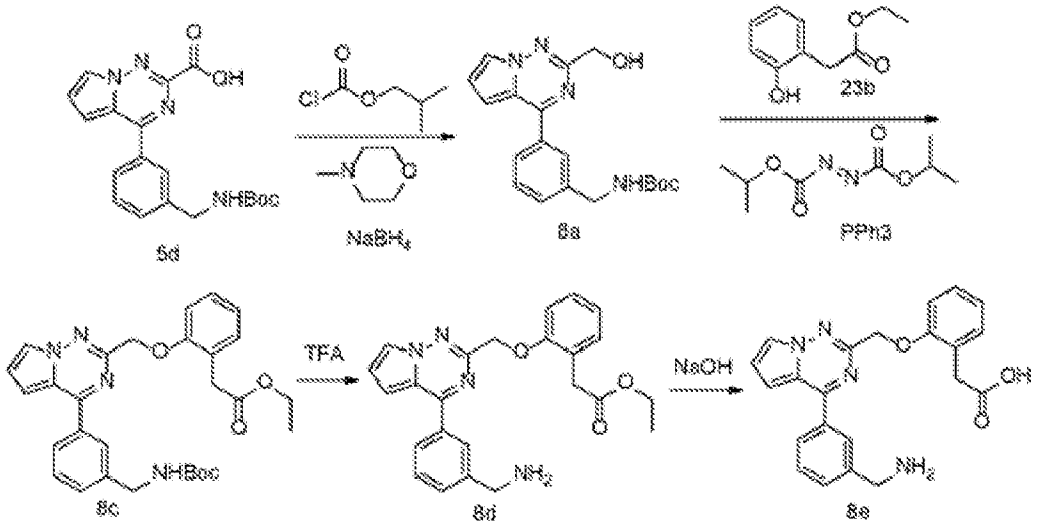
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (7c)

Compusul **7c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(7b)** (300 mg, 0,75 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (210 mg, 1,12 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,72 mL, 2,24 mmoli), triciclohexilfosfină (63 mg, 0,22 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,075 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(7c)** (210 mg, 66% randament) sub forma unui solid alb; 110 mg de produs s-au preluat și s-au purificat în continuare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(7c)** (57 mg) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 cu D_2O) δ 10,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,56 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,47 (d, *J*= 1,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 4,15 (t, *J*= 5,9 Hz, 3H), 3,95 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,4 (M+Cl); HPLC, puritate 99,41%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (7d)

Compusul **7d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (7c) (95 mg, 0,22 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (44 mg, 1,11 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic **(7d)** (40 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (slg, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,59 - 8,43 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); HPLC, puritate, 100%.

Schema 8 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetic (8e)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (8a)

La soluția agitată de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-2-carboxilic **(5d)** (390 mg, 1,06 mmoli) și N-metilmorfolină (0,13 mL, 1,17 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat cloroformiat de izobutil (0,15 mL, 1,17 mmoli) la -5 °C. După 10 min, amestecul s-a filtrat pe Celite și precipitatul s-a spălat cu THF (3 × 5 mL). Filtratul s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat cu atenție prin picurare o soluție de $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmoli) în apă (0,5 mL). Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (10 mL) și s-a extras cu EtOAc (3×). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da 3-(2-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(8a)** (300 mg, 80% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 - 8,11 (m, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,26 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1); (ES-): 353,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil (8c)

La o soluție de 3-(2-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(8a)** (250 mg, 0,71 mmoli) în THF (5 mL) la 0 °C s-a adăugat DIAL (0,18 mL, 0,92 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (165 mg, 0,917 mmoli; CAS# 41873-65-8) și trifenilfosfină (241 mg, 0,92 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu apă și s-au extras cu EtOAc (3x). Straturile organice s-au combinat, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl, apă, saramură, s-au uscat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(8c)** (300 mg, 82% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 - 8,17 (m, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 4H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H),

5,22 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 517,4 (M+1); (ES-): 515,4 (M-1).

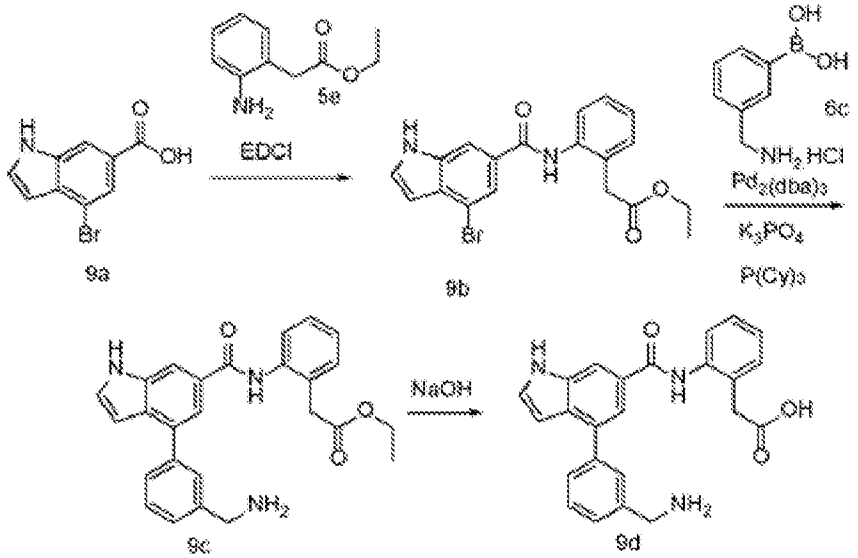
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil (8d)

Compusul **8d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(8c)** (300 mg, 0,58 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,45 mL, 5,81 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(8d)** (200 mg, 83% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (slg, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,59 - 8,43 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); puritate HPLC, 99,88%.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetic (8e)

Compusul **8e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(8d)** (100 mg, 0,24 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând hidroxid de sodiu (48 mg, 1,2 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetic **(8e)** (71 mg, 76% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,28-7,11 (m, 4H), 6,92 (t, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); (ES-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl); puritate HPLC, 100%.

Schema 9 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (9d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (9b)

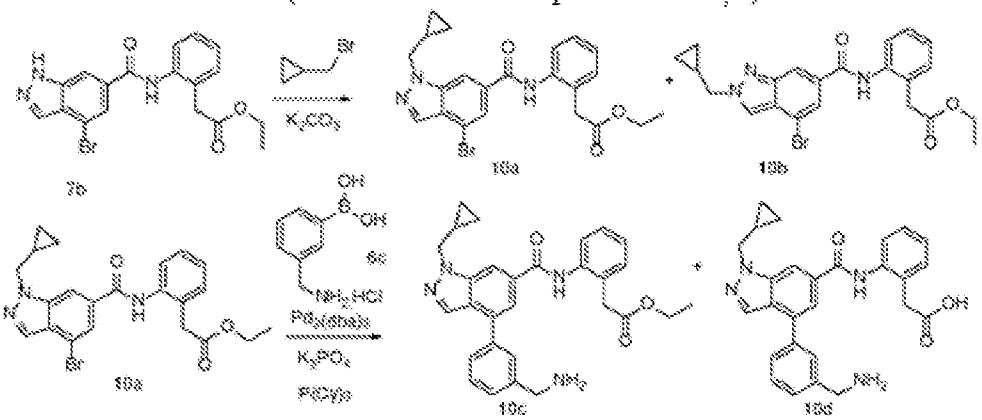
Compusul **9b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 7 din acid 4-bromo-1H-indol-6-carboxilic **(9a)** (500 mg, 2,08 mmoli; CAS# 374633-27-9) în MeOH (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (411 mg, 2,29 mmoli) și EDCI (479 mg, 2,5 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9b)** (320 mg, 38% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,54 - 6,44 (m, 1H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (9c)

Compusul **9c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9b)** (300 mg, 0,75 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6e)** (210 mg, 1,12 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,72 mL, 2,24 mmoli), triciclohexilfosfină (63 mg, 0,22 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (69 mg, 0,075 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9c)** (133 mg, 42% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,38 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (t, *J*= 2,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,76 (t, *J*= 2,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,96 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 428,3 (M+1); 450,3 (M+Na); (ES-): 426,4 (M-1); puritate HPLC, 97,82%. Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (9d)

Compusul **9d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9c)** (70 mg, 0,16 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (66 mg, 1,61 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(9d)** (23 mg, 35% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 11,76 (t, 1H), 10,08 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,48 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,65 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES^+) 400,3 (M+1); 422,3 (M+Na); (ES^-) 398,4 (M-1); 434,4 (M+Cl); puritate HPLC, 99,02%.

Schema 10 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (10d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (10a) și 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (10b)

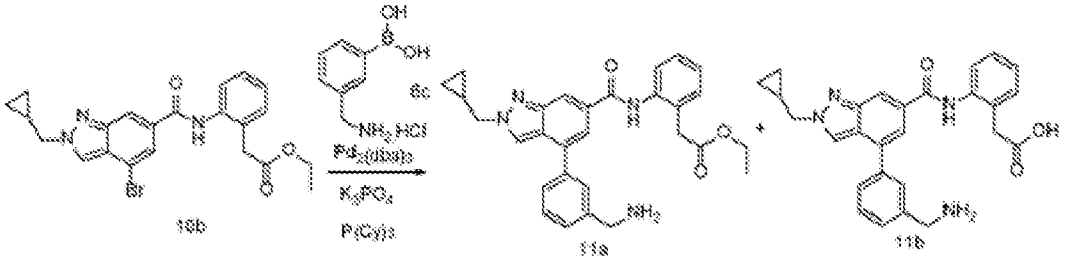
La o soluție de 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(7b)** (300 mg, 0,75 mmoli) în DMF s-a adăugat (bromometil)ciclopropan (151 mg, 1,12 mmoli) și carbonat de potasiu (206 mg, 1,49 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la 60 °C peste noapte, s-a răcit la TC, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (3x), saramură, s-a uscat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] obținându-se 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(10a)** (106 mg, 31% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 - 7,15 (m, 4H), 4,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,89 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,53 - 0,32 (m, 4H); eluția suplimentară a dat 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**10b**) (86 mg, 25% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,28

- 7,21 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,53 - 1,31 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H), 0,68 - 0,41 (m, 4H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (10d)

Compusul **10d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**10a**) (95 mg, 0,21 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (59 mg, 0,31 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,48 mL, 0,63 mmoli), triciclohexilfosfină (18 mg, 0,06 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**10c**) (26 mg, 0,054 mmoli, 25,9% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,46 - 8,36 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,93 - 7,78 (m, 2H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,59 - 0,38 (m, 4H); MS (ES+): 483,4 (M+1); (ES-): 517,5 (M+Cl); puritate HPLC, 97,36%, și acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (**10d**) (7 mg, 0,015 mmoli, 7,40% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,55 - 8,33 (m, 5H), 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 1H), 0,64 - 0,38 (m, 4H); MS (ES+): 455,4 (M+1); (ES-): 453,4 (M-1), 489,4 (M+Cl); puritate HPLC, 99,31%.

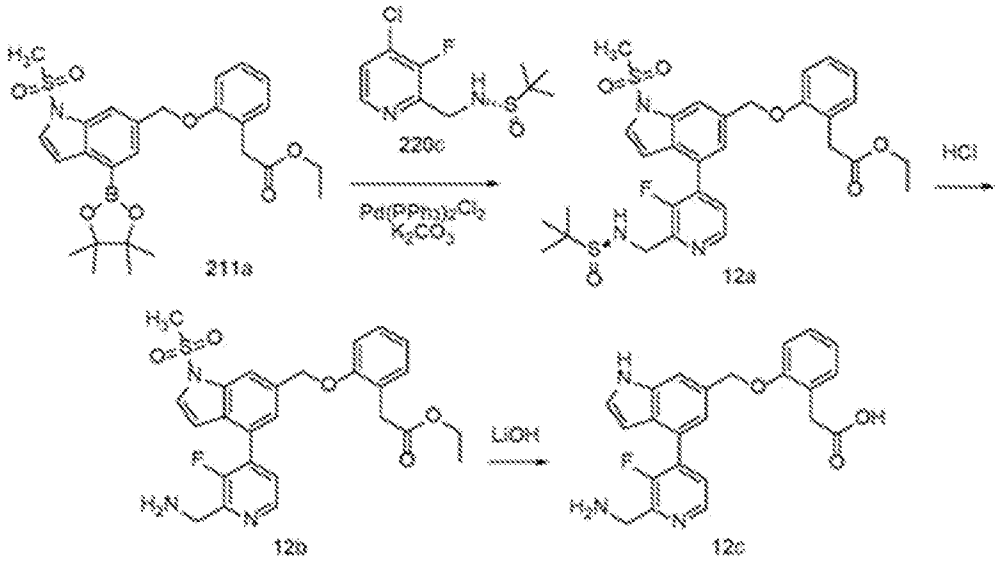
Schema 11 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (11a) și acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (11b)

Compușii **11a** și **11b** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**10b**) (86 mg, 0,19 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (53 mg, 0,28 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,44 mL, 0,57 mmoli), triciclohexilfosfină (16 mg, 0,06 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,02 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**11a**) (10 mg, 11% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,62 - 0,44 (m, 4H); MS (ES+): 483,4 (M+1); 505,4 (M+Na); (ES-): 481,4 (M-1); puritate HPLC, 95,20% și acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetic (**11b**) (13 mg, 15% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,57- 1,38 (m, 1H), 0,61 - 0,45 (m, 4H); MS (ES+): 455,4 (M+1); 477,4 (M+Na); (ES-): 453,4 (M-1); puritate HPLC, 98,50%.

Schema 12



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (12c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (12a)

Compusul **12a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(211a)** (0,6 g, 1,17 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (0,46 g, 1,75 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,12 g, 0,18 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,40 g, 2,92 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(12a)** (0,33 g, 46% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 616,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (12b)

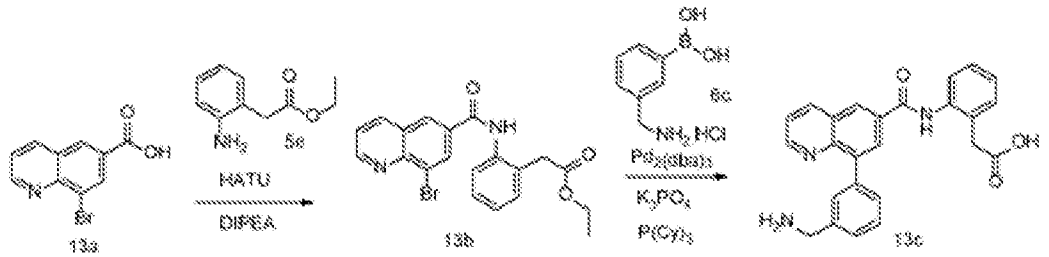
Compusul **12b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 220 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(12a)** (0,33 g, 0,54 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 0,40 mL, 1,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare compusul **12b** (0,26 g, 95% randament) sub forma unui solid galben. Acesta a fost supus purificării utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(12b) ca sare de HCl** sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 3H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,81 - 6,76 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,70; MS (ES+): 512,9 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (12c)

Compusul **12c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(12b)** (0,15 g, 0,29 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (123 mg, 2,93 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(12c)** (0,06 g, 52% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 7,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,44 - 4,30 (m,

2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,77; MS (ES+): 406,0 (M+1). Puritate HPLC: 98,02%.

Schema 13 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-carboxamido)fenil)acetic (13c)

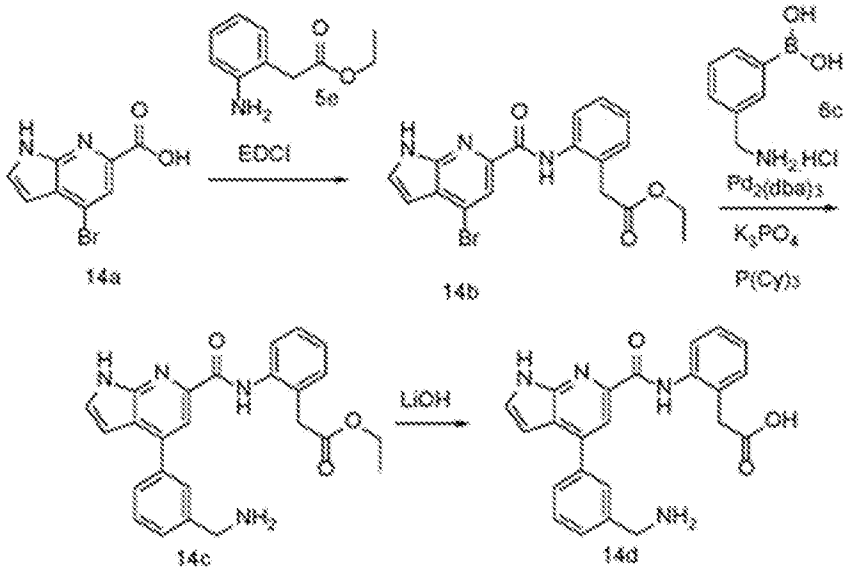
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(8-bromochinolin-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (13b)

Compusul **13b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 8-bromochinolin-6-carboxilic **(13a)** (250 mg, 0,992 mmoli, CAS # 791632-21-8) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (213 mg, 1,19 mmoli), DIPEA (0,52 mL, 2,98 mmoli) și HATU (453 mg, 1,19 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH:EtOAc (9:1) în hexani 0 la 60%] 2-(2-(8-bromochinolin-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(13b)** (315 mg, 77% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,13 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (td, *J* = 4,1, 1,7 Hz, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,23 (m, 4H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-carboxamido)fenil)acetic (13c)

Compusul **13c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(8-bromochinolin-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(13b)** (150 mg, 0,36 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (68 mg, 0,363 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,84 mL, 1,09 mmoli), triciclohexilfosfină (31 mg, 0,11 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0,036 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 40%)] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-carboxamido)fenil)acetic **(13c)** (18 mg, 12% randament) sub forma unei pulberi albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,04 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (dt, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,35 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 412,3 (M+1); MS (ES-): 410,4 (M-1); puritate HPLC: 93,59%.

Schema 14



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (14d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (14b)

Compusul **14b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 7 din acid 4-bromo-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxilic **(14a)** (300 mg, 1,25 mmoli; CAS # 1190321-81-3) în MeOH (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (268 mg, 1,49 mmoli) și EDCI (286 mg, 1,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(4-bromo-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(14b)** (356 mg, 71% randament) sub forma unui solid albicios; MS (ES+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ES-): 400,2, 402,3 (M-1).

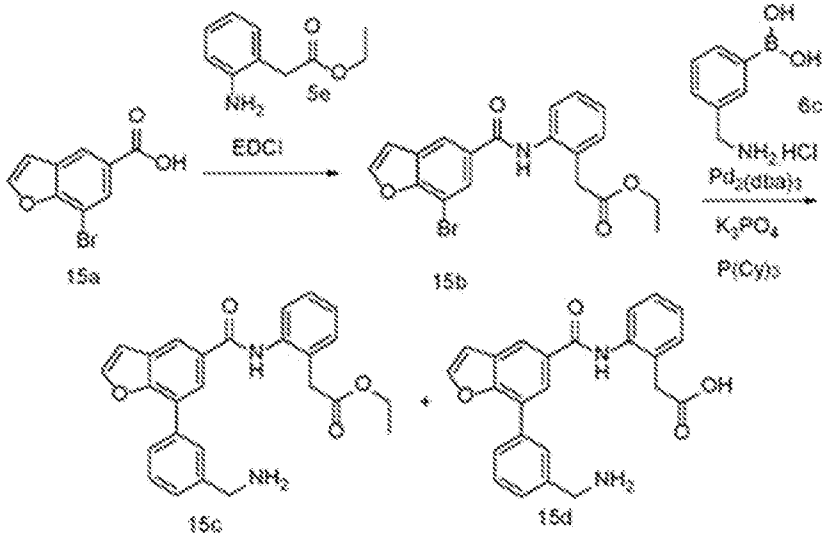
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (14c)

Compusul **14c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(14b)** (200 mg, 0,55 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (154 mg, 0,82 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,72 mL, 0,93 mmoli), triciclohexilfosfină (46 mg, 0,16 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0,055 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(14c)** (108 mg, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,31 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,55 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); (ES-): 427,4 (M-1), 463,4 (M+Cl); puritate HPLC, 99,45%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (14d)

Compusul **14d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(14c)** (16 mg, 0,038 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (7,98 mg, 0,19 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic **(14d)** (12 mg, 79% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,35 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,39 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 3H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 4,18 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); (ES-): 399,3 (M-1), 435,4 (M+Cl); puritate HPLC, 96,09%.

Schema-15 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (15d)

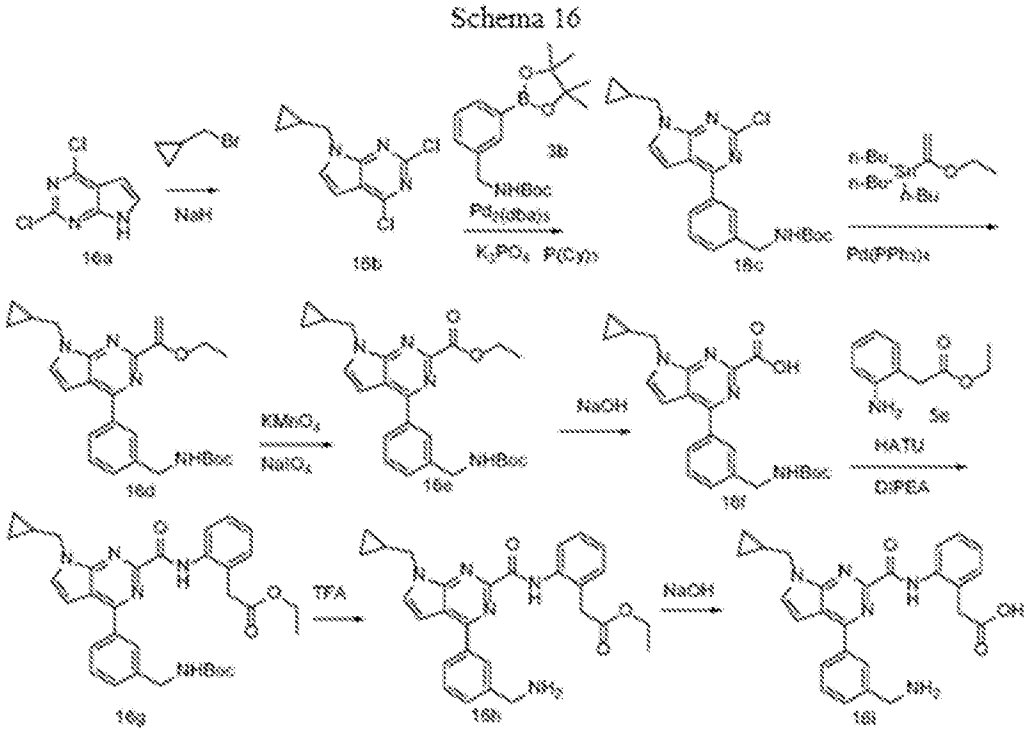
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (15b)

Compusul **15b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 7 din acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (100 mg, 0,42 mmoli; CAS# 286836-25-7) în MeOH (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (89 mg, 0,5 mmoli) și EDCI (95 mg, 0,5 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(15b)** (80 mg, 48% randament) sub forma unui semi-solid roz; MS (ES+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ES-): 400,2, 402,2 (M-1)

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (15d)

Compusul **15d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(15b)** (80 mg, 0,2 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (56 mg, 0,3 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,26 mL, 0,34 mmoli), triciclohexilfosfină (17 mg, 0,06 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(15c)** (21 mg, 25% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,3 (M+Cl); puritate HPLC, 99,50% și acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(15d)** (25 mg, 31% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,20 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); puritate HPLC, 92,60%.

Schema 16



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (16i)

Etapa 1: Prepararea de 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină (16b)

La o soluție de 2,4-dicloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină **(16a)** (1 g, 5,32 mmoli; CAS # 90213-66-4) în acetonitril (35 mL) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (319 mg, 7,98 mmoli) în porții. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute până când a încetat degajarea de gaz. Apoi s-a adăugat (bromometil)ciclopropan (1,62 g, 11,97 mmoli) și amestecul rezultat s-a agitat la TC peste noapte. Amestecul de reacție s-a turnat în apă și s-a extras cu EtOAc (3 x). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină **(16b)** (998 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 1H), 0,58 - 0,48 (m, 2H), 0,48 - 0,37 (m, 2H); MS (ES+): 265,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (16c)

Compusul **16c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină **(16b)** (4,5 g, 18,59 mmoli) în dioxan (100 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (4,42 g, 13,28 mmoli), fosfat de tripotasiu (22,47 mL, 29,2 mmoli, soluție 1,3 M în apă), triciclohexilfosfină (1,12 g, 3,98 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (1,22 g, 1,33 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 60 min pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(16c)** (3,2 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 0,58 - 0,49 (m, 2H), 0,49 - 0,40 (m, 2H); MS (ES+): 413,4 (M+1); 435,3 (M+Na); (ES-): 411,4 (M-1)

Etapa 3: Prepararea de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (16d)

Compusul **16d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(16c)** (3,2 g, 7,75 mmoli) în DMF (35 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (3,17 mL, 9,30 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,448 g, 0,39 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(16d)** (2,5 g, 72% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,14 - 8,02 (m, 2H), 7,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,55 (q, J = 7,8, 7,0 Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 13H), 0,57 - 0,46 (m, 4H); MS (ES$^+$) 449,4 (M+1); (ES-) 447,4 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (16e)

Compusul **16e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(16d)** (2,5 g, 5,57 mmoli) în 1,4-dioxan (50 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (2,384 g, 11,15 mmoli) în apă (20 mL) și $KMnO_4$ (0,881 g, 5,57 mmoli în 4 mL apă ca prima doză și a doua doză de 528 mg, 3,34 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(16e)** (1,06 g, 42% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 - 8,03 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 13H), 0,57 - 0,45 (m, 4H).

Etapa 5: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic (16f)

Compusul **16f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(16e)** (1,06 g, 2,353 mmoli) în MeOH/THF (15 mL, 1:1) utilizând hidroxid de sodiu (235 mg, 5,88 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic **(16f)** (650 mg, 65% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 7,2 Hz,

2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 - 1,30 (m, 1H), 0,56 - 0,43 (m, 4H); MS (ES^+) 423,3 (M+1); 445,3 (M+Na); (ES-), 421,4 (M-1), 457,4 (M+Cl).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (16g)

Compusul **16g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic (**16f**) (150 mg, 0,536 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (95 mg, 0,533 mmoli), DIPEA (0,12 mL, 0,71 mmoli) și HATU (203 mg, 0,533 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(16g)** (152 mg, 73% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES^+) 584,5 (M+1).

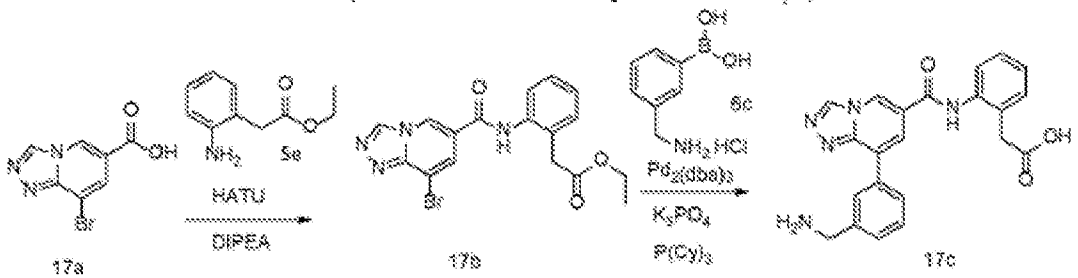
Etapa 7: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (16h)

Compusul **16h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(16g)** (150 mg, 0,26 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,4 mL, 5,14 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(16h)** (88 mg, 71% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,68 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,60 - 0,45 (m, 4H); MS (ES+): 484,5 (M+1); (ES-): 482,5 (M-1); 518,5 (M+Cl); puritate HPLC, 99,46%.

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (16i)

Compusul **16i** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(16h)** (50 mg, 0,10 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (21 mg, 0,52 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(16i)** (24 mg, 51% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,56 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,46 - 8,40 (m, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 1H), 0,59 - 0,47 (m, 4H); MS (ES+): 456,3 (M+1); 478,3 (M+Na); (ES-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl); HPLC, puritate, 99,60%.

Schema 17 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (17c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (17b)

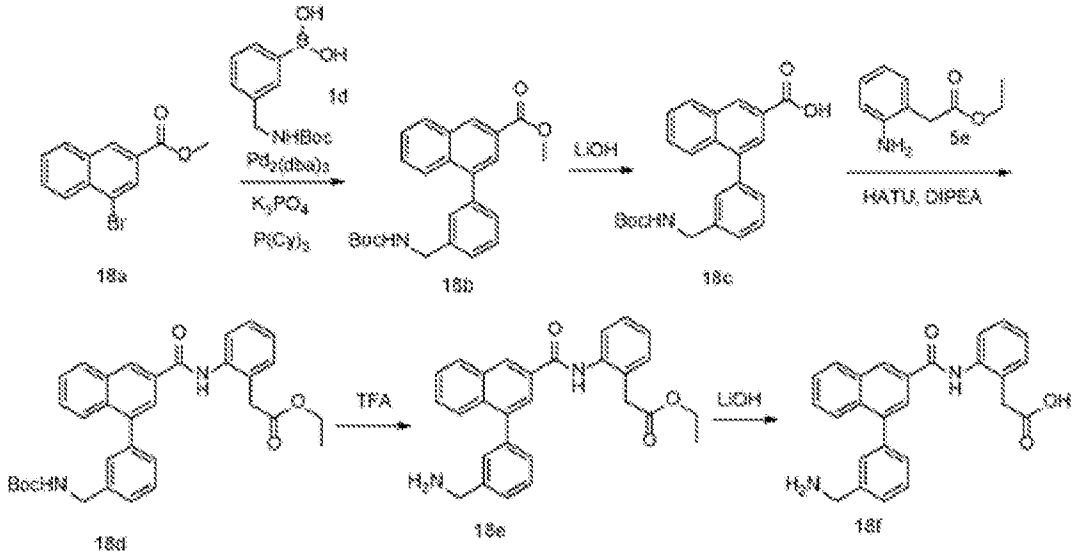
Compusul **17b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxilic **(17a)** (500 mg, 2,07 mmoli, CAS # 1216475-30-7) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (648 mg, 3,62 mmoli), DIPEA (1,08 mL, 6,2 mmoli) și HATU

(1375 mg, 3,62 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH:EtOAc (9:1) în hexani 0 la 100%] 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(17b)** (200 mg, 24% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 4H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (17c)

Compusul **17c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(17b)** (200 mg, 0,5 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (139 mg, 0,74 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,145 mL, 1,49 mmoli), triciclohexilfosfină (42 mg, 0,15 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,05 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic **(17c)** (41 mg, 21% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,66 - 9,54 (m, 1H), 9,39 - 9,28 (m, 1H), 8,56 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (s, 1H), 8,39 - 8,30 (m, 2H), 7,64 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 4,32 - 4,02 (m, 2H), 3,72 (d, J = 2,3 Hz, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); MS (ES-): 400,4 (M-1); puritate HPLC: 93,65%.

Schema 18 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetic (18f)

Etapa 1: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftolat de metil (18b)

Compusul **18b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 4-bromo-2-naftolat de metil **(18a)** (250 mg, 0,94 mmoli; CAS # 1013-80-5) în DMF (3 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric **(1d)** (355 mg, 1,42 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 1,45 mL, 1,89 mmoli), tricilcohexilfosfină (79 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (86 mg, 0,09 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 14 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu hexani/acetat de etil 0% la 100%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftolat de metil **(18b)** (257 mg, 70% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,32 - 8,19 (m, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,27 (m, 3H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoic (18e)

Compusul **18c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftolat de metil **(18b)** (240 mg, 0,613 mmoli) în THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (29 mg, 1,23 mmoli) în apă (2 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoic **(18e)** (150 mgs, 65%), care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil (18d)

Compusul **18d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoic **(18e)** (150 mg, 0,397 mmoli) în DMF (8 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (125 mg, 0,695 mmoli), DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmoli) și HATU (264 mg, 0,695 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil **(18d)** (169 mg, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 20,3, 7,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,64 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 7H), 7,30 - 7,08 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

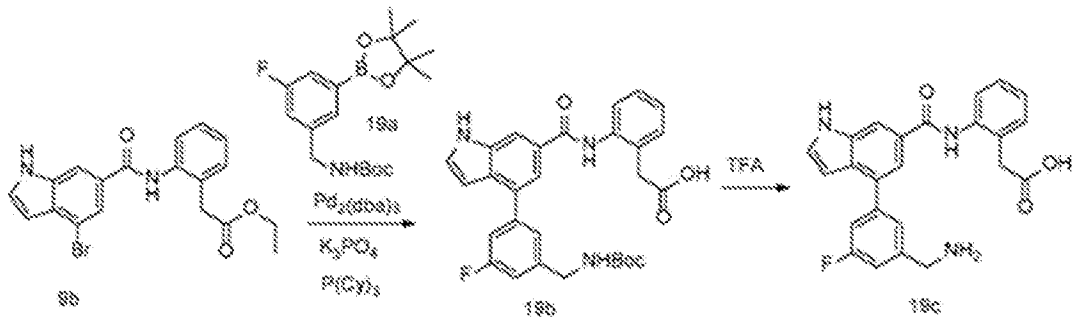
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil (18e)

Compusul **18e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil **(18d)** (150 mg, 0,28 mmoli) utilizând TFA (0,22 mL, 2,78 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil **(18e)** (84 mg, 69%) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 439,4 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetic (18f)

Compusul **18f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetat de etil **(18e)** (70 mg, 0,16 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (19 mg, 0,8 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetic **(18f)** (43 mg, 66% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,41 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 6H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 411,3 (M+1), 433,3 (M+Na), (ES-): 409,4 (M-1, 445,4 (M+Cl); puritate HPLC: 93,35%.

Schema 19



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (19c)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (19b)

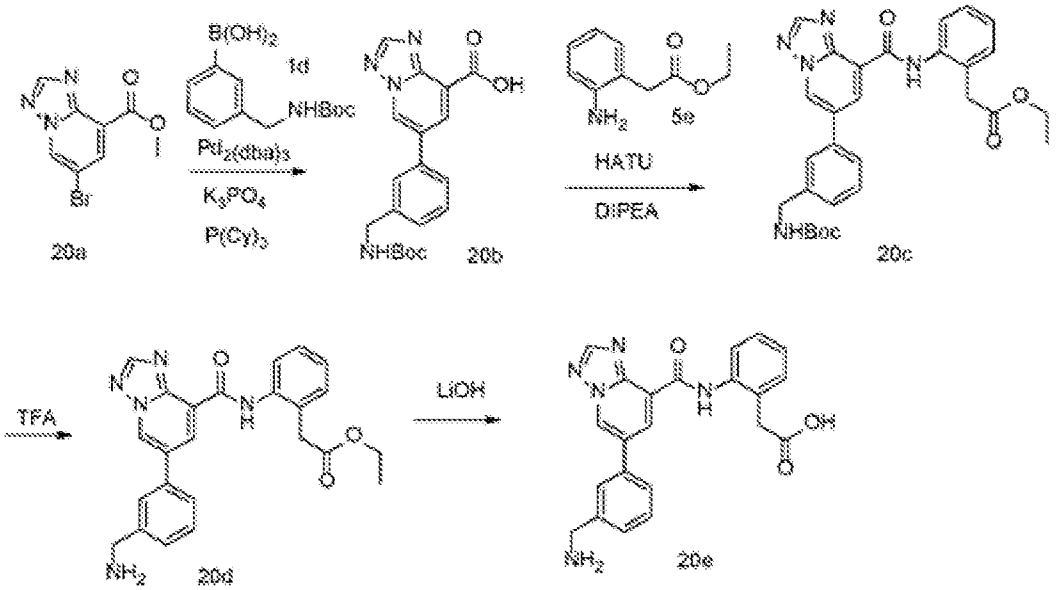
Compusul **19b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9b)** (320 mg, 0,80 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(19a)** (420 mg, 1,2 mmoli; CAS# 1421773-36-5), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,23 mL, 1,60 mmoli), triciclohexilfosfină (67 mg, 0,24 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0,08 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] acid 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(19b)** (175 mg, 42% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 518,4 (M+1); (ES-): 516,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (19c)

Compusul **19c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din acid 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(19b)**

(170 mg, 0,33 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,25 mL, 3,28 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(19c)** (69 mg, 50% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 11,80 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,68 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,22; MS (ES+): 418,4 (M+1); (ES-): 416,4 (M-1); 452,4 (M+Cl); puritate HPLC; 98,96%.

Schema 20 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic (20e)

Etapa 1: Prepararea de acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxilic (20b)

Compusul **20b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxilat de metil **(20a)** (500 mg, 1,953 mmoli; CAS # 1801262-20-3) în dioxan (3 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (735 mg, 2,93 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 3,0 mL, 3,91 mmoli), tricilcohexilfosfină (164 mg, 0,59 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (179 mg, 0,2 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu acetat de etil în hexani 0% la 100%] acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxilic **(20b)** (200 mg, 28%) sub forma unui ulei; MS (ES-) 367,3 (M-1)

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (20e)

Compusul **20c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxilic **(20b)** (200 mg, 0,54 mmoli) în DMF (8 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (170 mg, 0,95 mmoli), DIPEA (0,28 mL, 1,63 mmoli) și HATU (361 mg, 0,95 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(20e)** (153 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

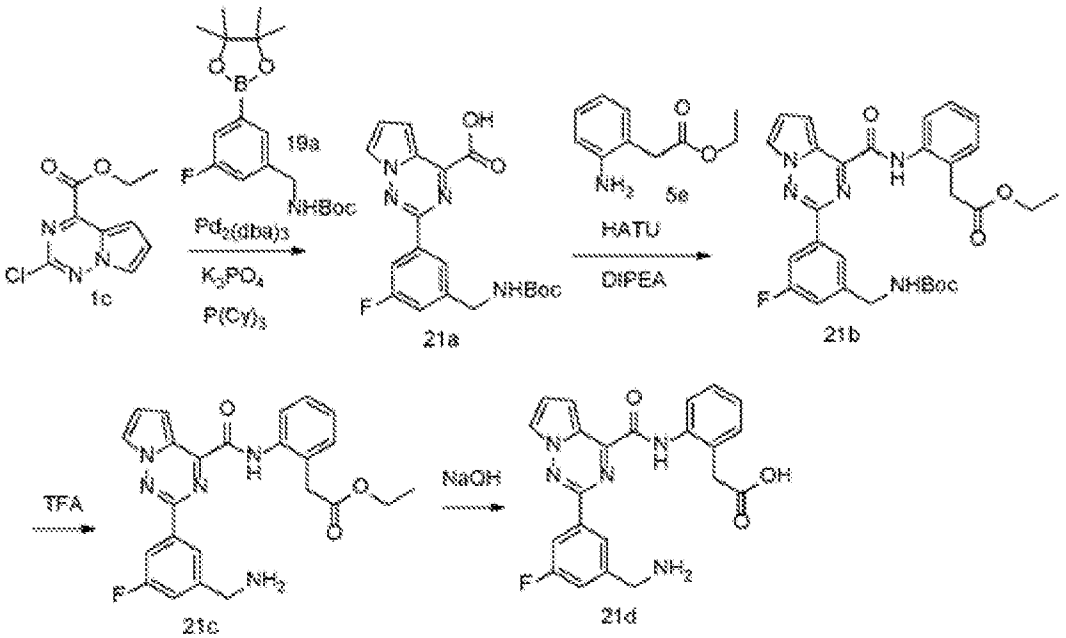
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (20d)

Compusul **20d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(20c)** (140 mg, 0,264 mmoli) utilizând TFA (0,41 mL, 5,29 mmoli) în DCM (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(20d)** (65 mg, 57%) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic (20e)

Compusul **20e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(20d)** (60 mg, 0,14 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (17 mg, 0,7 mmoli) în apă (1 mL) Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridină-8-carboxamido)fenil)acetic **(20e)** (53 mg, 95% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dt, *J* = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H); MS (ES$^+$) 402,3 (M+1), (ES-) 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl); puritate HPLC: 98,75%.

Schema 21 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (21d)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (21a)

Compusul **21a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(1c)** (200 mg, 0,89 mmoli;) în dioxan (3 mL) utilizând *terț*-butil 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(19a)** (467 mg, 1,33 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 1,36 mL, 0,089 mmoli), tricilcohexilfosfină (75 mg, 0,27 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (81 mg, 0,089 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(21a)** (118 mg, 35% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (t, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,58

(t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,17 (dt, *J* = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (21b)

Compusul **21b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(21a)** (110 mg, 0,29 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (77 mg, 0,43 mmoli), DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmoli) și HATU (162 mg, 0,43 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(21b)** (125 mg, 80% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES-): 546,5 (M-1).

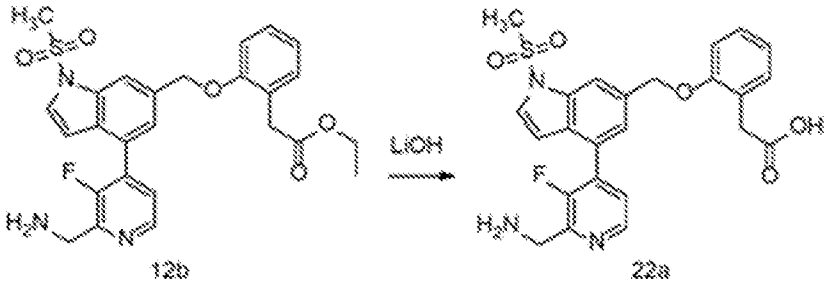
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (21c)

Compusul **21c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(21b)** (42 mg, 0,08 mmoli) utilizând TFA (0,06 mL, 0,77 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare urmată de purificare prin cromatografie rapidă [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] apoi cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(21c)** (33 mg, 96% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 2H), 8,26 (s, 3H), 7,71 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,01 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (21d)

Compusul **21d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(21c)** (19 mg, 0,042 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (17 mg, 0,43 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(21d)** (15 mg, 84% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,94 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,45 - 8,35 (m, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,09; MS (ES^+) 420,3 (M+1); (ES^-) 418,4 (M-1); puritate HPLC, 98,34%.

Schema 22



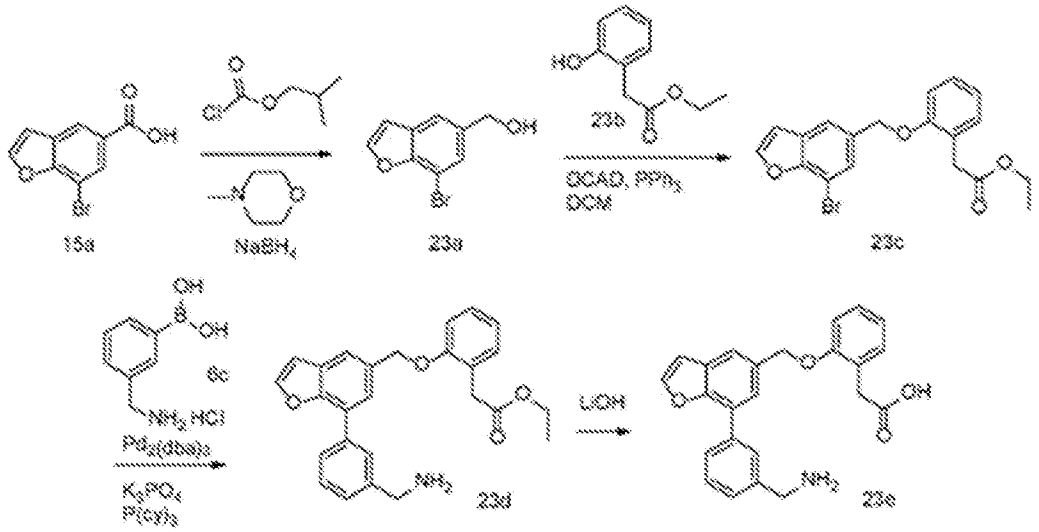
12b 22a

Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (22a)

Compusul **22a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(12b)** (0,1 g, 0,20 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (8 mg, 0,2 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(22a)** (0,03 g, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,71 -7,64 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s,

2H), 3,55 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,61; MS (ES+): 484,9 (M+1); MS (ES-): 482,9 (M-1). Puritate HPLC: 93,84%.

Schema 23 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (23e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (23a)

La soluția agitată de acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (10 g, 41,5 mmoli) și N-metilmorfolină (5,47 mL, 49,8 mmoli) în THF (200 mL) la -5 °C s-a adăugat cloroformiat de izobutil (6,54 mL, 49,8 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 min, s-a filtrat pe un tampon de Celite și precipitatul s-a spălat cu THF (3 × 20 mL). Filtratul s-a răcit la 0 °C și s-a adăugat cu atenție (gazul s-a degajat rapid) o soluție de $NaBH_4$ (4,71 g, 124 mmoli) în apă (10 mL). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min, s-a diluat cu apă (20mL), s-a spălat cu acetat de etil (3×). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (9 g, 96% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J*= 5,8 Hz, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (23c)

La o soluție de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (9 g, 39,6 mmoli), trifenilfosfină (11,44 g, 43,6 mmoli) și 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (7,86 g, 43,6 mmoli; CAS # 41873-65-8) în DCM (180 mL) la 0 °C s-a adăugat prin picurare o soluție de bis(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 16,01 g, 43,6 mmoli; CAS#: 916320-82-6) în DCM (40 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 30 min și s-a filtrat pentru a îndepărta solidul. Filtratul s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] pentru a da 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23e)** (11,5 g, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (23d)

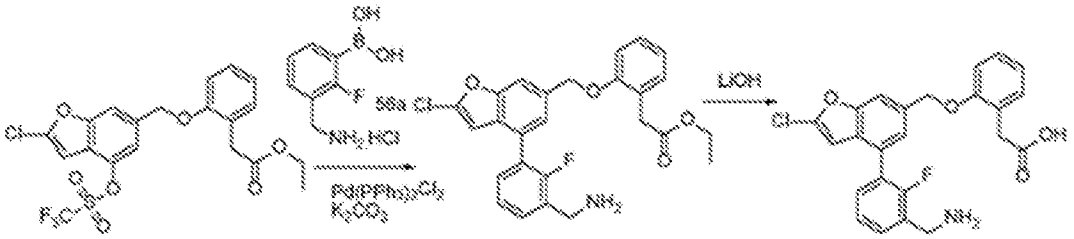
Compusul **23d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23e)** (300 mg, 0,77 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (217 mg, 1,16 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,77 mL, 2,31 mmoli), triciclohexilfosfină (65 mg, 0,23 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (71 mg, 0,077 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23d)** (107 mg, 33% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 3H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H),

4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,04 - 0,93 (m, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); 831,5 (2M+1); MS (ES-): 450,4 (M+Cl); puritate HPLC: 96,49%

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (23e)

Compusul **23e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23d)** (2,25 g, 5,42 mmoli) în MeOH/THF (30 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (682 mg, 16,25 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(23e)** (1,5 g, 72% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,53 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); (ES-): 386,3 (M-1); 422,3 (M+Cl); puritate HPLC: 99,44%.

Schema 24 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



23d 24a 24b

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (24b)

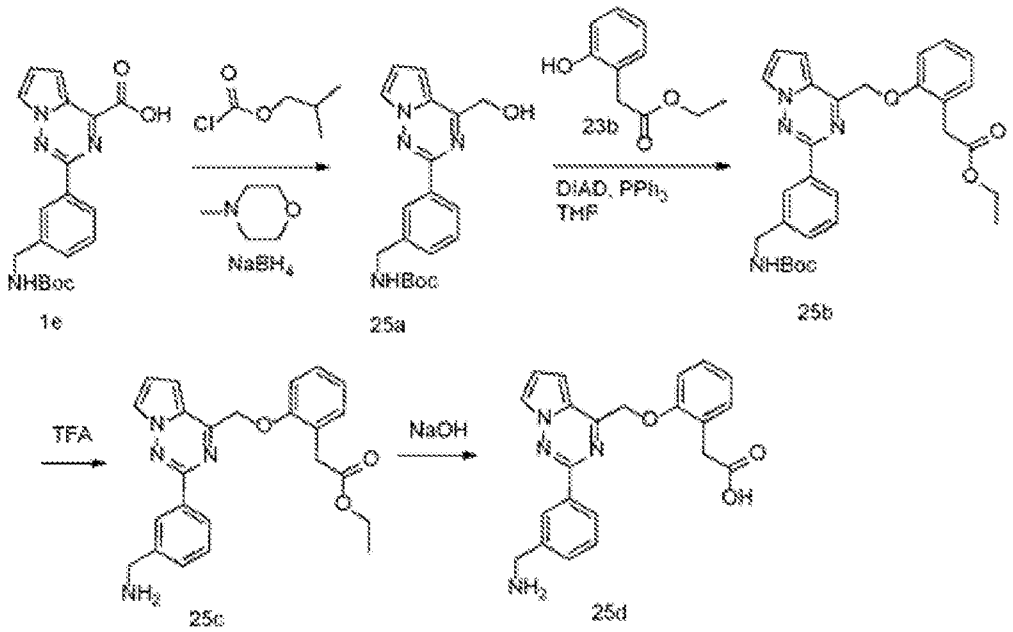
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (24a)

Compusul **24a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**225f**) (191 mg, 0,388 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (117 mg, 0,692 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (186 mg, 1,346 mmoli) în apă (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (55 mg, 0,078 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(24a)** (181 mg, 100% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 467,9 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (24b)

Compusul **24b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(24a)** (205 mg, 0,438 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (132 mg, 3,15 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(24b)** (60 mg, 31% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (t, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,54 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 13,9, 5,9 Hz, 2H), 6,84 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (s, 2H). MS (ES+): 439,9 (M+1); MS(ES-): 437,9 (M-1).

Schema 25 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetic (25d)

Etapa 1: Prepararea de 3-(4-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)benzilcarbamat de terț-butil (25a)

Compusul **25a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23, din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (570 mg, 1,55 mmoli) în THF (30 mL), utilizând N-metilmorfolină (0,2 mL, 1,86 mmoli), cloroformiat de izobutil (0,24 mL, 1,86 mmoli) și $NaBH_4$ (176 mg, 4,64 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare 3-(4-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(25a)** (100 mg, 18% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 - 8,17 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J*= 4,5, 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1), 377,3 (M+Na), (ES-): 353,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil (25b)

Compusul **25b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23, din 3-(4-(hidroximetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)benzilcarbamat de terț-butil **(25a)** (95 mg, 0,27 mmoli) în THF (5 mL) utilizând trifenilfosfină (91 mg, 0,35 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (63 mg, 0,35 mmoli) și azodicarboxilat de diizopropil (DIAD, 71 mg, 0,35 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(25b)** (42 mg, 30% randament) sub forma unui solid; MS (ES+): 539,4, 540,5 (M+Na), (ES-): 515,4, 516,5 (M-1).

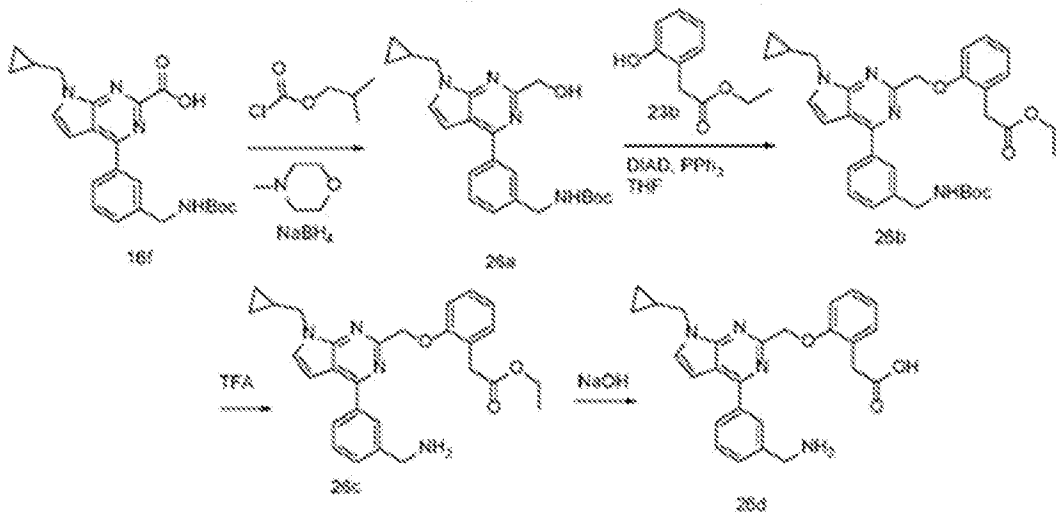
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil (25c)

Compusul **25c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-((2-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(25b)** (140 mg, 0,27 mmoli) utilizând TFA (0,21 mL, 2,71 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(25c)** (26 mg, 23% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,40 - 8,27 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,97 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); puritate HPLC: 97,50%.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetic (25d)

Compusul **25d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(25c)** (38 mg, 0,09 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând hidroxid de sodiu (15,49 mg, 0,39 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetic **(25d)** (3,6 mg, 12% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 8,44 - 8,36 (m, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ES-): 387,2 (M-1); 423,4 (M+Cl); HPLC, puritate, 87,71%.

Schema 26



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetic (26d)

Etapa 1: Prepararea de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (26a)

Compusul **26a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23, din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic (**16f**) (500 mg, 1,18 mmoli) în THF (30 mL), utilizând N-metilmorfolină (0,14 mL, 1,3 mmoli), cloroformiat de izobutil (0,17 mL, 1,3 mmoli) și $NaBH_4$ (90 mg, 2,37 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(26a)** (330 mg, 68% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 0,58 - 0,40 (m, 4H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 - 1,17 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 4H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil (26b)

Compusul **26b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23, din 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(26a)** (327 mg, 0,8 mmoli) în THF (8 mL) utilizând trifenilfosfină (273 mg, 1,04 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (188 mg, 1,04 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-diizopropil (DIAD, 210 mg, 1,04 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(26b)** (352 mg, 77% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 2H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 6,96 -6,83 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,25 (d,

J = 6,2 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34 - 1,19 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,51 -0,34 (m, 4H).

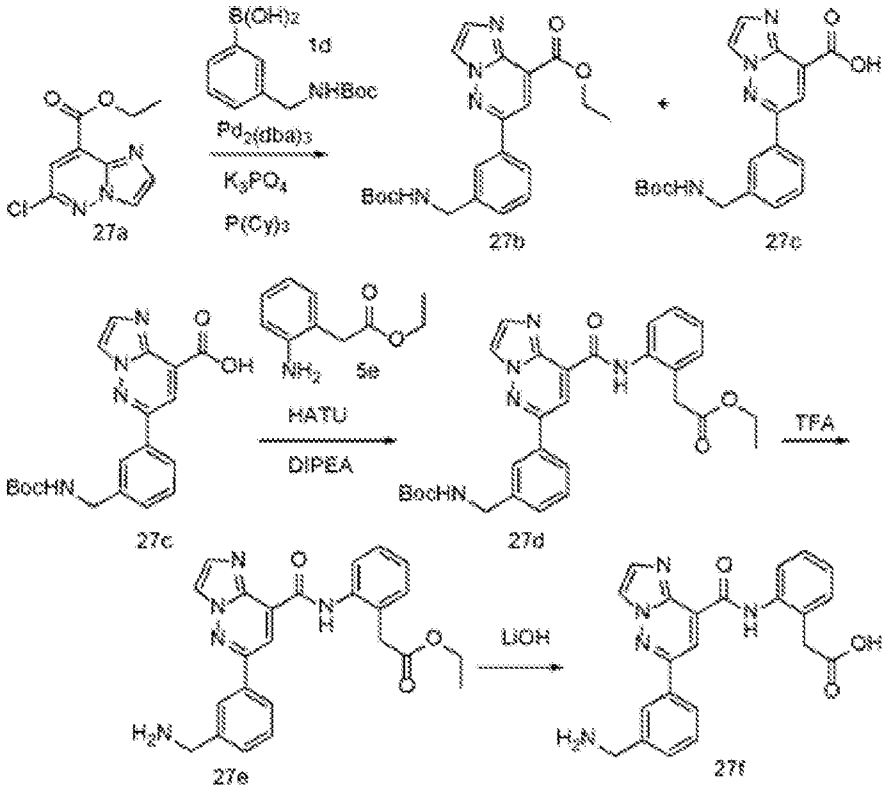
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil (26c)

Compusul **26c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(26b)** (350 mg, 0,61 mmoli) utilizând TFA (0,47 mL, 6,13 mmoli) în DCM (25 mL). Aceasta a dat după prelucrare urmată de purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(26c)** (256 mg, 89% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,27 (s, 1H), 8,18 (dt, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,27 - 7,10 (m, 4H), 6,90 (td, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (t, *J*= 7,1 Hz, 4H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,55 - 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 471,4 (M+1); 493,4 (M+Na); (ES-): 505,4 (M+Cl); puritate HPLC: 99,60%.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetic (26d)

Compusul **26d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(26c)** (105 mg, 0,22 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (44,6 mg, 1,12 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetic **(26d)** (23 mg, 23% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 4H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 0,52 - 0,31 (m, 4H); MS (ES+): 443,4 (M+1); 465,4 (M+Na); (ES-): 441,5 (M-1); 477,4 (M+Cl); puritate HPLC: 99,44%.

Schema 27 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetic (27f)

Etapa 1: Prepararea de acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxilic (27c)

Compusul **27c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxilat de etil **(27a)** (500 mg, 2,22 mmoli; CAS # 1161847-33-1) în dioxan (6 mL) utilizând acid *3-((terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (835 mg, 3,32 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,5 mL, 4,43 mmoli, soluție apoasă 1,3 M), triciclohexilfosfină (186 mg, 0,67 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (203 mg, 0,22 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu hexani în acetat de etil 0-100%] 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxilat de etil **(27b)** (123 mg, 14% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 3H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 397,3 (M+1), eluția suplimentară a dat acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxilic **(27c)** (60 mg, 7% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 3H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (27d)

Compusul **27d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxilic **(27c)** (180 mg, 0,489 mmoli) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (153 mg, 0,86 mmoli), DIPEA (0,26 mL, 1,47 mmoli) și HATU (325 mg, 0,87 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(27d)** (140 mg, 54% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 530,4 (M+1).

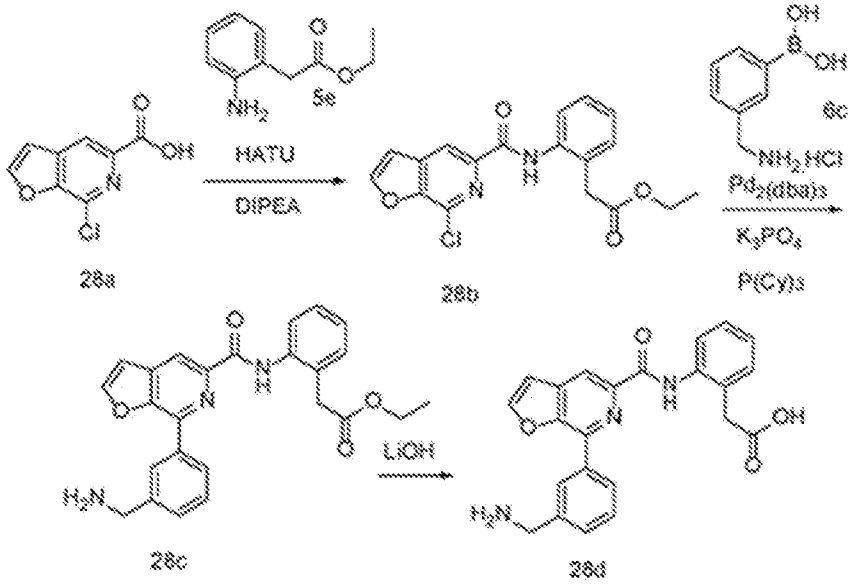
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil (27e)

Compusul **27e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(6-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(27d)** (125 mg, 0,24 mmoli) utilizând TFA (0,18 mL, 2,36 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(27e)** (100 mg, 99% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,35 (m, 4H, 3H schimbabil cu D_2O), 8,31 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+:) 430,5 (M+1), 452,4 (M+Na), (ES-): 464,5 (M+Cl); puritate HPLC: 97,66%.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetic (27f)

Compusul **27f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetat de etil **(27e)** (61 mg, 0,142 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (10 mg, 0,43 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazină-8-carboxamido)fenil)acetic **(27f)** (65 mg,100% randament) sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,58 - 8,43 (m, 4H, 3H schimbabil cu D_2O), 8,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1), 424,4 (M+Na); (ES-): 400,5 (M-1); puritate HPLC: 97,80%.

Schema 28 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic (28d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (28b)

Compusul **28b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxilic **(28a)** (500 mg, 2,53 mmoli; CAS# 478148-53-7) în DMF (4 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (794 mg, 4,43 mmoli), DIPEA (1,33 mL, 7,59 mmoli) și HATU (1684 mg, 4,43 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-60%] 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(28b)** (500 mg, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 359,2 (M+1); (ES-) 357,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (28c)

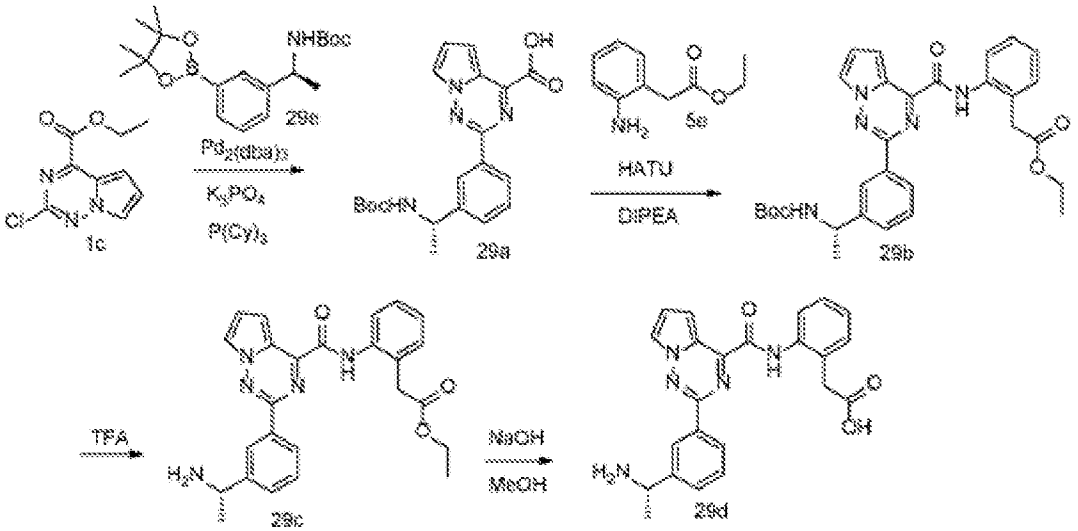
Compusul **28c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(28b)** (500 mg, 1,394 mmoli) în dioxan (11 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (261 mg, 1,394 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (1,394 mL, 4,18 mmoli), triciclohexilfosfină (117 mg, 0,418 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (128 mg, 0,139 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(28c)** (0,304 g, 51% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); MS (ES-): 428,3 (M-1), 474,4 (M+Cl); puritate HPLC: 96,63%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic (28d)

Compusul **28d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(28c)** (61 mg, 0,142 mmoli) în THF (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (41 mg, 1,71 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic **(28d)** (140 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 - 8,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,24 - 7,17 (m,

1H), 4,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na), (ES-): 400,3 (M-1); puritate HPLC 98,75.

Schema 29 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (29d)

Etapa 1: Prepararea de acid (S)-2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (29a)

Compusul **29a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (300 mg, 1,33 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(29e)** (693 mg, 1,99 mmoli; CAS# 887254-65-1, preparat în conformitate cu procedeul expus în cererea internațională PCT, 2015009977, 22 ian 2015), fosfat de tripotasiu (0,753 mL, 2,26 mmoli, soluție apoasă 3 M) triciclohexilfosfină (112 mg, 0,4 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (122 mg, 0,13 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-30%] acid (S)-2-(3-(1-(*terț*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(29a)** (110 mg, 15% randament) sub forma unui solid; MS (ES-): 381,4, 382,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (S)-etil (29b)

Compusul **29b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (S)-2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(29a)** (110 mg, 0,29 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (77 mg, 0,43 mmoli), DIPEA (0,1 mL, 0,575 mmoli) și HATU (164 mg, 0,431 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (S)-etil **(29b)** (103 mg, 66% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 566,4 (M+Na); (ES-) 542,5, 543,5 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (S)-etil (29c)

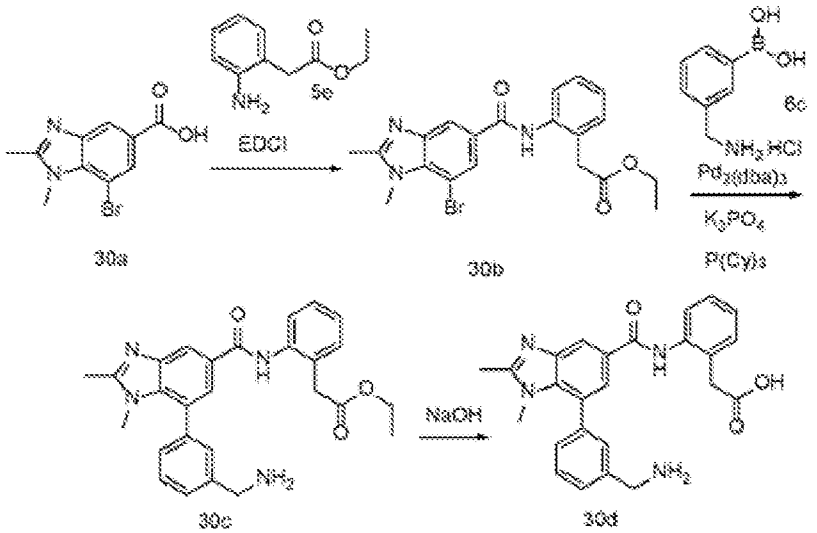
Compusul **29c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (S)-etil **(29b)** (103 mg, 0,19 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,15 mL, 1,90 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (S)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(29c)** (29 mg, 35% randament) sub forma unui solid galben, MS (ES+): 444,4 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (29d)

Compusul **29d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (S)-etil **(29c)** (29 mg, 0,065 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție de NaOH (38 mg, 0,95 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta

a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(29d)** (28 mg, 35% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 4,67 - 4,45 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); (ES-): 414,4 (M-1); 450,4 (M+Cl); puritate HPLC; 99,56%.

Schema 30 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetic (30d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (30b)

Compusul **30b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 7 din acid 7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilic **(30a)** (500 mg, 2,53 mmoli; CAS# 1420800-25-4) în MeOH (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (549 mg, 3,07 mmoli) și EDCI (641 mg, 3,34 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(30b)** (300 mg, 28% randament) sub forma unui solid albicios. MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-) 464,3, 466,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (30c)

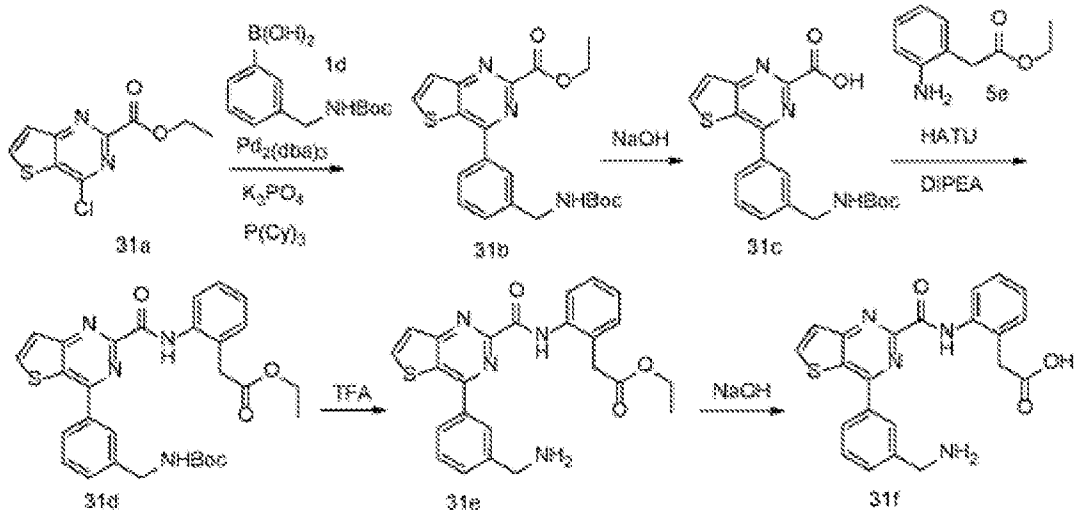
Compusul **30c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(30b)** (300 mg, 0,697 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (196 mg, 1,046 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,697 mL, 2,092 mmoli), triciclohexilfosfină (59 mg, 0,209 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,07 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (**30c**) (220 mg, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (s, 3H), 8,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 3H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 4,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetic (30d)

Compusul **30d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(30c)** (125 mg, 0,27 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (110 mg, 2,74 mmoli) în apă

(2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetic **(30d)** (81 mg, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,71 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,43 - 7,20 (m, 4H), 4,13 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); (ES-): 427,4 (M-1); 463,4 (M+Cl); puritate HPLC: 100%.

Schema 31 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (31f)

Etapa 1: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (31b)

Compusul **31b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 4-clorotieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(31a)** (350 mg, 1,44 mmoli; CAS# 319442-18-7) în dioxan (3 mL) utilizând acid *(3-(((terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)boric **(1d)** (543 mg, 2,16 mmoli), fosfat de tripotasiu (0,82 mL, 2,452 mmoli, soluție apoasă 3 M), triciclohexilfosfină (81 mg, 0,288 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0,079 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(31b)** (400 mg, 67% randament) sub forma unui solid galben.

Etapa 2: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic (31c)

Compusul **31c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(31b)** (400 mg, 0,97 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de NaOH (193 mg, 4,84 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic **(31c)** (365 mg, 98% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19-7,99 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,47 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (31d)

Compusul **31d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic **(31c)** (365 mg, 0,95 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (204 mg, 1,14 mmoli), DIPEA (0,331 mL, 1,894 mmoli) și HATU (432 mg, 1,14 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(31d)** (425 mg, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,70 - 7,61

(m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

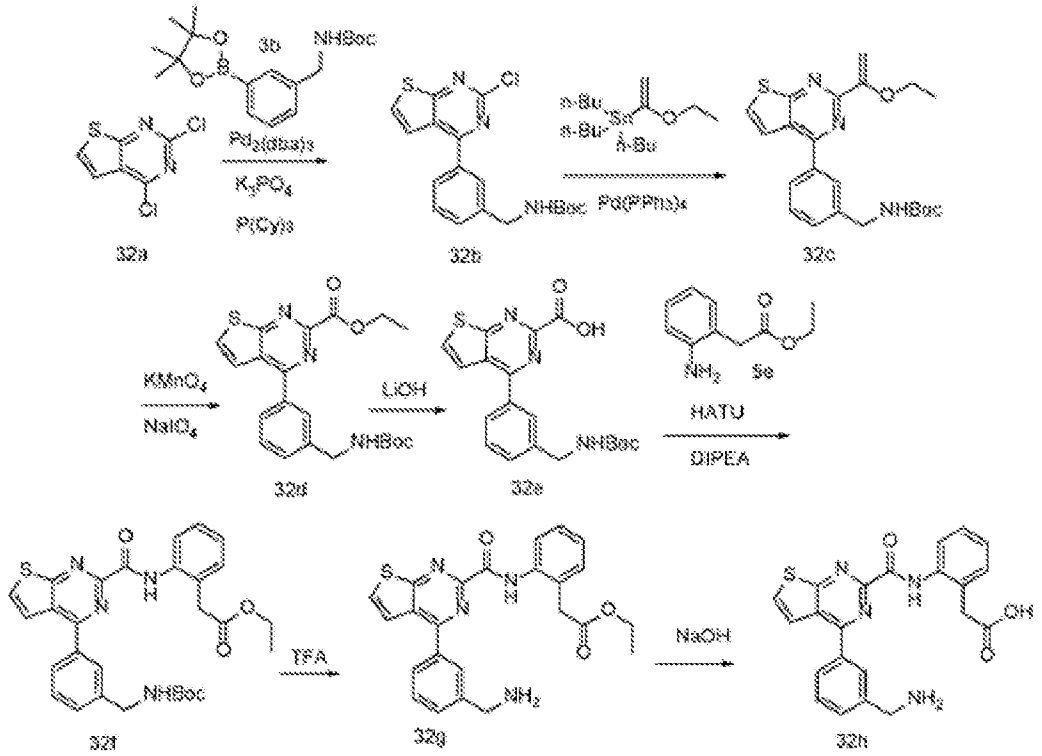
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (31e)

Compusul **31e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(31d)** (400 mg, 0,73 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,56 mL, 7,32 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă purificare [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(31e)** (308 mg, 94% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,80 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,51 (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); (ES-): 481,3 (M+Cl); puritate HPLC, 99,72%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (31f)

Compusul **31f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(31e)** (256 mg, 0,57 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de NaOH (92 mg, 2,29 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(31f)** (112 mg, 47% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,60 - 8,42 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,39 - 8,30 (m, 1H), 7,95 - 7,70 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES^+) 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES^-) 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); HPLC, 0,395 min, 98,46%.

Schema 32 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (32h)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (32b)

Compusul **32b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidină **(32a)** (4,5 g, 21,94 mmoli; CAS #18740-39-1) în dioxan (100 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (5,63 g, 16,88 mmoli), fosfat de tripotasiu (22,07 mL, 28,7 mmoli) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (0,95 g, 3,38 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,85 g, 0,93 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind într-o baie de ulei la 120 °C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(32b)** (4,5 g, 71% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (32c)

Compusul **32c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(32b)** (4,5 g, 11,97 mmoli) în DMF (60 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (4,89 mL, 14,37 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,692 g, 0,599 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(32e)** (4,4 g, 89% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 412,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (32d)

Compusul **32d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(32e)** (4,4 g, 10,69 mmoli) în 1,4-dioxan (50 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (4,57 g, 21,38 mmoli) în apă (20 mL) și $KMnO_4$ (0,676 g, 4,28 mmoli, și a doua doză de 0,338 g, 2,138 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(32d)** (1,6 g, 36% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 414,2 (M+1), 436,1 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic (32e)

Compusul **32e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(32d)** (1,6 g, 3,87 mmoli) în THF/MeOH (30 mL, 1:1) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,812 g, 19,35 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic **(32e)** (0,55 g, 37% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (32f)

Compusul **32f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxilic **(32e)** (547 mg, 1,42 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (305 mg, 1,703 mmoli), DIPEA (0,5 mL, 2,84 mmoli) și HATU (648 mg, 1,703 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(32f)** (620 mg, 1,134 mmoli, 80% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,4 (M+Na); (ES-): 545,5 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (32g)

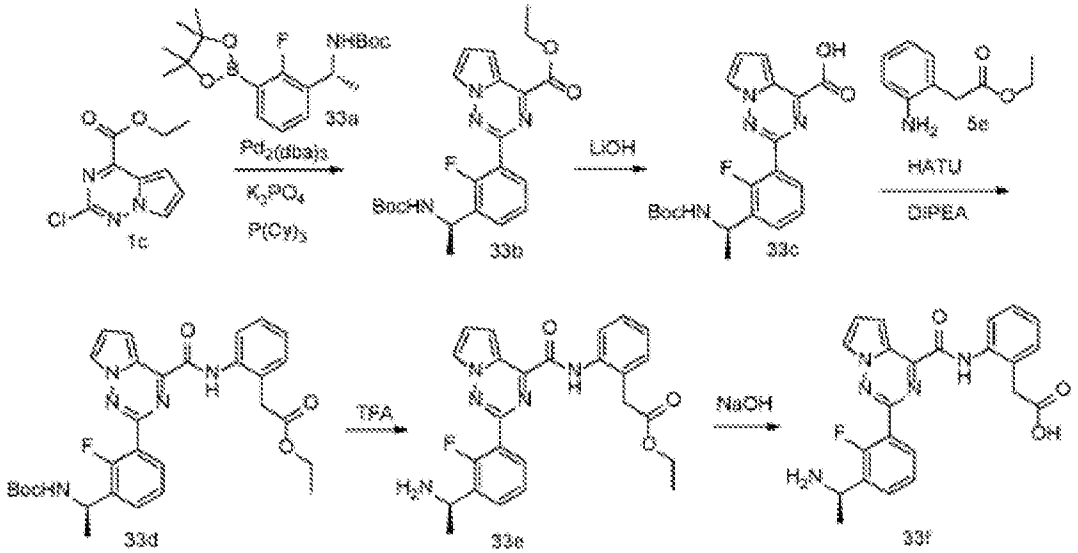
Compusul **32g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(32f)** (600 mg, 1,10 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,85 mL, 10,98 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă

(conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(32g)** (385 mg, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,58 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); (ES-): 481,3 (M+Cl); puritate HPLC, 99,41%.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (32h)

Compusul **32h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(32g)** (200 mg, 0,448 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de NaOH (72 mg, 1,79 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(32h)** (150 mg, 80% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,81 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,60 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 1H), 7,95 -7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); HPLC, 0,406 min, 100%.

Schema 33 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (33f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(1-((terț-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de (R)-etil (33b)

Compusul **33b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (450 mg, 1,99 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând (1-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)carbamat de (R)-*terț*-butil **(33a)** (1,093 g, 2,99 mmoli; CAS# 1645556-74-2, preparat în conformitate cu procedeul expus în cererea internațională PCT, 2015009977, 22 Jan 2015), soluție apoasă 3 M de fosfat de tripotasiu (1,33 mL, 3,99 mmoli), triciclohexilfosfină (112 mg, 0,4 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (183 mg, 0,2 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în DCM de la 0-50%] 2-(3-(1-((terț-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de (R)-etil **(33b)** (0,73 g, 85% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,91 (m, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 15H); MS (ES+): 429,3 (M+1); (ES-): 427,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid (R)-2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (33e)

Compusul **33c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-(1-((terț-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de (R)-etil **(33b)** (0,73 g, 1,704 mmoli) în THF (15 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,107 g, 2,56 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid (R)-2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (33e) (0,67 g, 98% randament) sub forma unei spume portocaliu deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,46 - 1,24 (m, 12H); MS (ES+): 423,3 (M+Na); (ES-): 399,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil (33d)

Compusul **33d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (R)-2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(33c)** (200 mg, 0,499 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (134 mg, 0,75 mmoli), DIPEA (0,174 mL, 1,00 mmoli) și HATU (228 mg, 0,6 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil **(33d)** (0,22 g, 78% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 5,09 - 4,93 (m, 1H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 12H), 1,02 - 0,90 (m, 3H); MS (ES+): 584,4 (M+Na); (ES-): 560,5 (M-1).

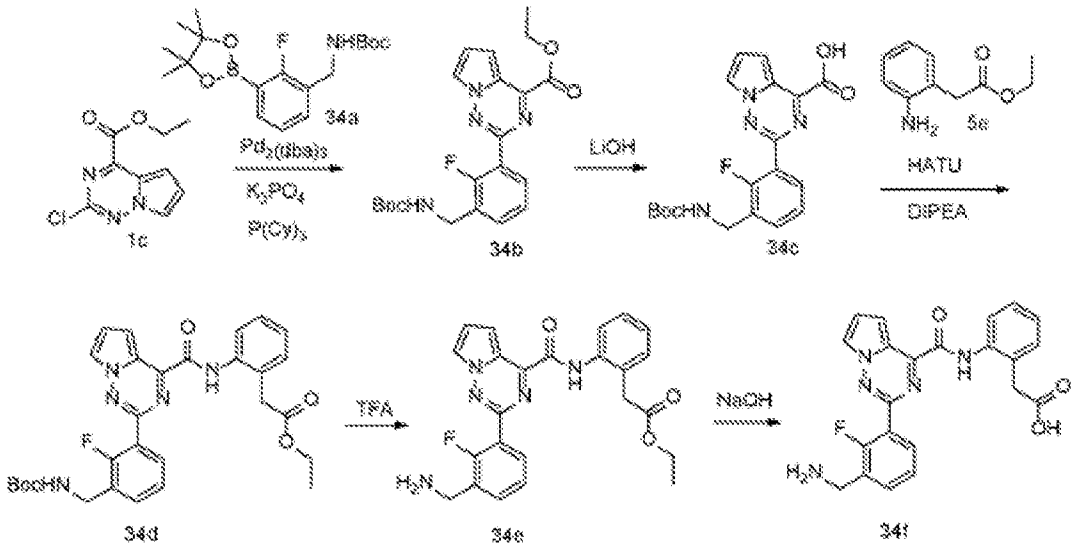
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil (33e)

Compusul **33e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil **(33d)** (200 mg, 0,356 mmoli) în DCM (2 mL) utilizând TFA (0,274 mL, 3,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil **(33e)** (0,164 g, 100% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid portocaliu. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 5H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 4,85 - 4,69 (m, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,34; MS (ES+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); puritate HPLC 99,38%

Etapa 5: Prepararea de acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (33f)

Compusul **33f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de (R)-etil **(33e)** (120 mg, 0,26 mmoli) în THF (4 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de NaOH (0,52 mL, 1,04 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(33f)** (0,06 g, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,46 - 8,32 (m, 2H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,36; MS (ES+): 434,3 (M+1), MS (ES-): 432,4 (M-1); puritate HPLC 99,62%.

Schema 34 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (34f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (34b)

Compusul **34b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (400 mg, 1,77 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (1,093 g, 2,99 mmoli; CAS# 1360819-53-9), soluție apoasă 3 M de fosfat de tripotasiu (1,18 mL, 3,55 mmoli), triciclohexilfosfină (99 mg, 0,36 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,18 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(34b)** (0,61 g, 83% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 415,3 (M+1); (ES-): 413,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (34e)

Compusul **34c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(34b)** (0,6 g, 1,448 mmoli) în THF (15 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,122 g, 2,90 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34e)** (0,54 g, 97% randament) sub forma unei spume portocaliu deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES-): 385,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (34d)

Compusul **34d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34c)** (250 mg, 0,647 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (125 mg, 0,7 mmoli), DIPEA (0,23 mL, 1,29 mmoli) și HATU (295 mg, 0,776 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(34d)** (0,31 g, 87% randament) sub forma unui solid portocaliu. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (dt, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (q,

J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,4 (M+Na); (ES-): 546,5 (M-1).

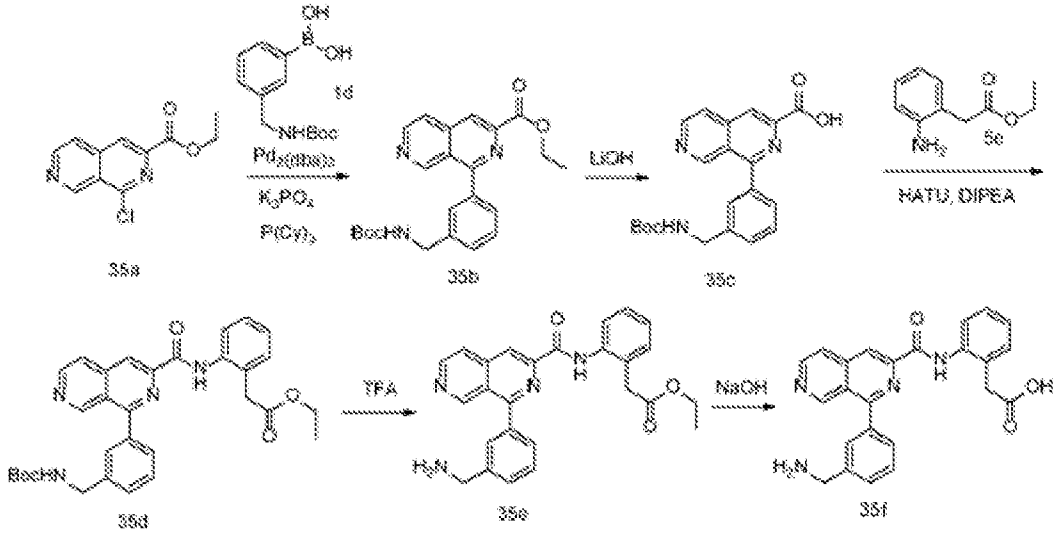
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (34e)

Compusul **34e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(34d)** (200 mg, 0,365 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,281 mL, 3,65 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(34e)** (0,16 g, 98% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,53 - 8,36 (m, 5H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,67; MS (ES+): 448,3 (M+1), MS (ES-): 482,4 (M+Cl); puritate HPLC 98,75%

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (34f)

Compusul **34f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(34e)** (110 mg, 0,246 mmoli) în THF (4 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de NaOH (0,62 mL, 1,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-40%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(34f)** (0,072 g, 70% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,57 - 8,34 (m, 5H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,76 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,66; MS (ES+): 420,3 (M+1), MS (ES-): 418,3 (M-1); puritate HPLC 99,49%.

Schema 35 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetic (35f)

Etapa 1: Prepararea de etil 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilat (35b)

Compusul **35b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 1-cloro-2,7-naftiridină-3-carboxilat de etil **(35a)** (1000 mg, 4,23 mmoli; CAS # 263881-19-2) în DMF (11 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (1,59 g, 6,34 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 2,82 mL, 8,45 mmoli), tricilcohexilfosfină (355 mg, 1,27 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (387 mg, 0,42 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu hexani/acetat de etil 0% la 100%] 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilat de etil **(35b)** (1,32 g, 77% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,88 (d, *J* =

5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,45 (m, 5H), 4,43 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 12H).

Etapa 2: Prepararea de acid 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilic (35c)

Compusul **35c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilat de etil **(35b)** (1250 mg, 3,07 mmoli) în THF (20 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (220 mg, 9,2 mmoli) în apă (4 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilic **(35c)** (300 mg, 26%), care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,41 (m, 5H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil (35d)

Compusul **35d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxilic **(35c)** (300 mg, 0,79 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (248 mg, 1,38 mmoli), DIPEA (0,41 mL, 2,37 mmoli) și HATU (526 mg, 1,38 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil **(35d)** (300 mg, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,87 - 3,73 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

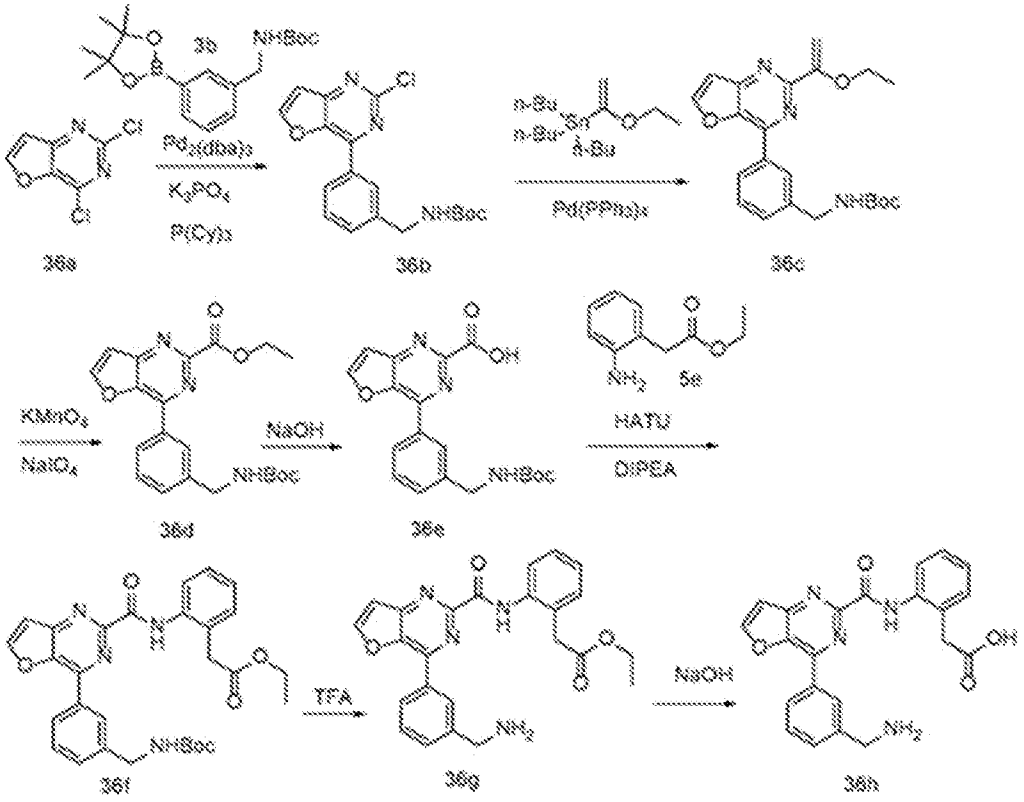
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil (35e)

Compusul **35e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(1-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil **(35d)** (300 mg, 0,56 mmoli) utilizând TFA (0,43 mL, 5,55 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil **(35e)** (0,21 g, 86% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,69 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 441,3 (M+1), 463,3 (M+Na); (ES-): 475,3 (M+Cl); puritate HPLC: 98,24%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetic (35f)

Compusul **35f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetat de etil **(35e)** (150 mg, 0,34 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (54 mg, 1,36 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridină-3-carboxamido)fenil)acetic **(35f)** (0,12 g, 85% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 4,20 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H); MS (ES+): 413,3 (M+1), 435,3 (M+Na); (ES-): 411,4 (M-1), 447,3 (M+Cl); puritate HPLC: 94,81%.

Schema 36 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (36h)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (36b)

Compusul **36b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidină **(36a)** (3 g, 15,87 mmoli; CAS# 956034-07-4) în dioxan (100 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (3,78 g, 11,34 mmoli), fosfat de tripotasiu (8,31 mL, 24,94 mmoli, soluție apoasă 3 M) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (0,95 g, 3,38 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (1,04 g, 1,13 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind într-o baie de ulei la 120 °C timp de 1,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(36b)** (2,65 g, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66 - 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES-): 358,3 & 360,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (36c)

Compusul **36c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(36b)** (2 g, 5,56 mmoli) în DMF (30 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (2,46 mL, 7,23 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,64 g, 0,56 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(36c)** (1,80 g, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,66 - 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,55-1,24 (m, 12H); MS (ES+): 396,3 (M+1); MS (ES-): 430,4 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (36d)

Compusul **36d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(36c)** (1,7 g, 4,30 mmoli) în 1,4-dioxan (100 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (1,839 g, 8,60 mmoli) în apă (10 mL) și $KMnO_4$ (0,41 g,

2,58 mmoli, și a doua doză de 0,41 g, 2,58 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(36d)** (0,55 g, 32% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES^-) 396,4 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic (36e)

Compusul **36e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(36d)** (0,35 g, 0,88 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, 1:1) utilizând hidroxid de sodiu (0,14 g, 3,52 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic **(36e)** (0,22 g, 68% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 9,4, 6,6 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES-): 368,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (36f)

Compusul **36f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxilic **(36e)** (0,2 g, 0,54 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (120 mg, 0,65 mmoli), DIPEA (0,19 mL, 1,08 mmoli) și HATU (250 mg, 0,65 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(36f)** (0,17 g, 59% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 553,5 (M+Na).

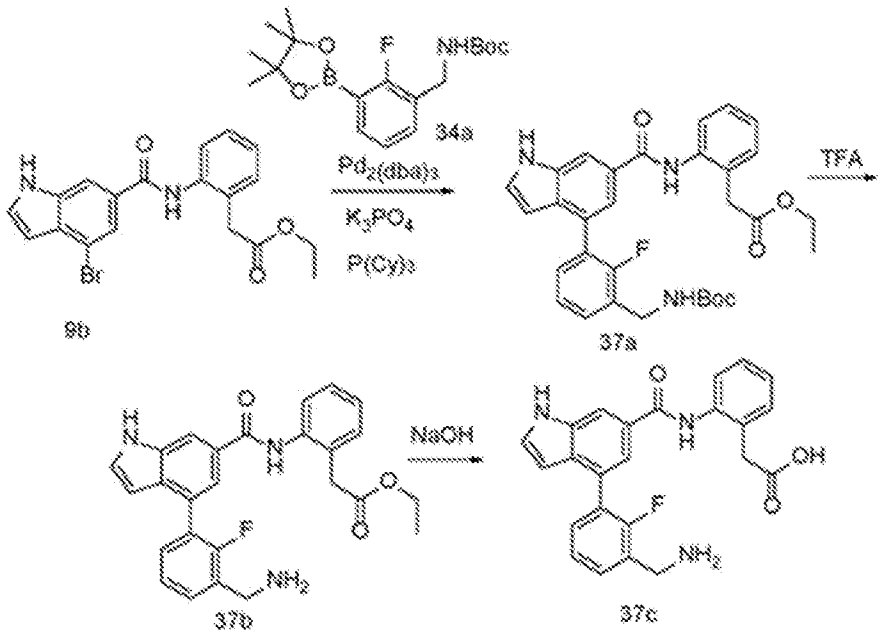
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (36g)

Compusul **36g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(36f)** (170 mg, 0,32 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,25 mL, 3,2 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(36g)** (0,12 g, 87% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,88 - 8,77 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 4,20 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,3 (M+1); puritate HPLC: 97,05%.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (36h)

Compusul **36h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(36g)** (600 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de NaOH (20 mg, 0,56 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(36h)** (0,03 g, 57% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,94 - 7,70 (m, 3H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Schema 37



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (37c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (37a)

Compusul **37a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9b)** (0,23 g, 0,57 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (200 mg, 0,57 mmoli), fosfat de tripotasiu (0,42 mL, 1,25 mmoli, soluție apoasă 3 M) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (0,05 g, 0,06 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,05 g, 0,06 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind într-o baie de ulei la 120 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(37a)** (0,21 g, 68% randament) sub forma unui solid alb. MS (ES-): 544,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (37b)

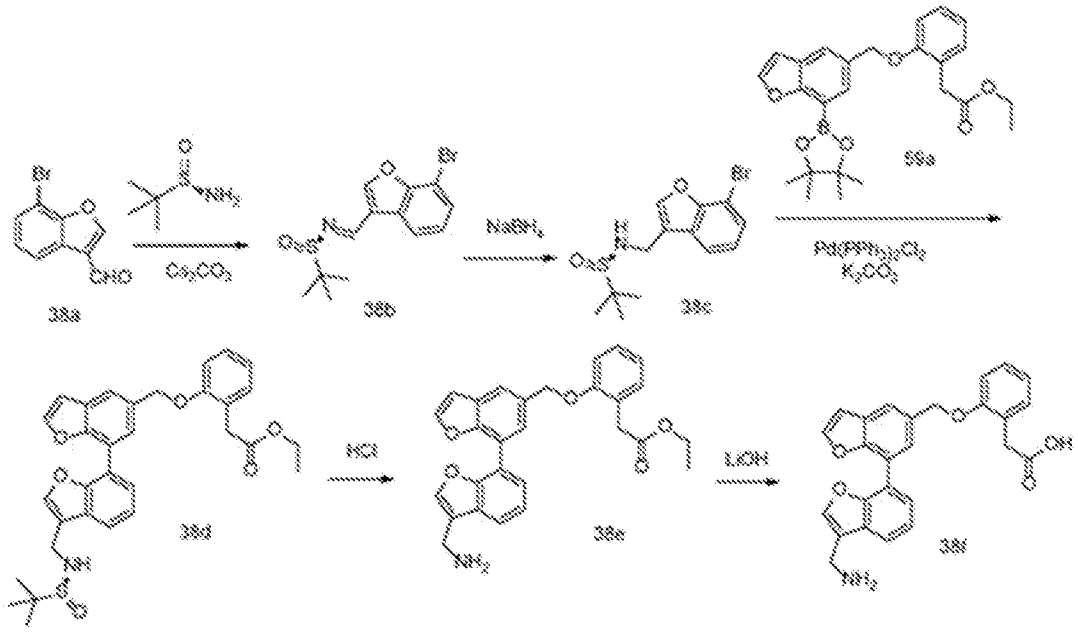
Compusul **37b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(37a)** (150 mg, 0,28 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,21 mL, 2,75 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(37b)** (0,09 g, 74% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,17 - 8,07 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 4H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 6,50 - 6,36 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,14 - 0,86 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67; MS (ES+): 446,3 (M+1), 448,3 (M+Na); MS (ES-): 480,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 93,30%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (37c)

Compusul **37c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(37b)** (80 mg, 0,17 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, 1:1) utilizând o soluție de NaOH (30 mg, 0,67 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(37c)** (0,04 g, 54% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,9

Hz, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,51; MS (ES+): 418,3 (M+1); MS (ES-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 97,67%.

Schema 38 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic (38f)

Etapa 1: Prepararea de (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (38b)

Compusul **38b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 220 din 7-bromobenzofuran-3-carbaldehidă **(38a)** (110 mg, 0,489 mmoli; CAS# 1368142-94-2) în DCM (20 mL) utilizând Cs_2CO_3 (381 mg, 1,169 mmoli) și (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (119 mg, 0,982 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(38b)** (160 mg, 100% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES+): 328,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (38c)

Compusul **38c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 220 din (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(38b)** (160 mg, 0,487 mmoli) în DCM (12 mL) și metanol (4 mL) utilizând $NaBH_4$ (83 mg, 2,194 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu acetat de etil 30-100% în hexani) (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(38c)** (120 mg, 75% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (38d)

Compusul **38d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (178 mg, 0,408 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(38c)** (120 mg, 0,363 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (45 mg, 0,064 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (158 mg, 1,143 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu hexani 30-100% în acetat de etil) 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(38d)** (189 mg, 83% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 560,0 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (38e)

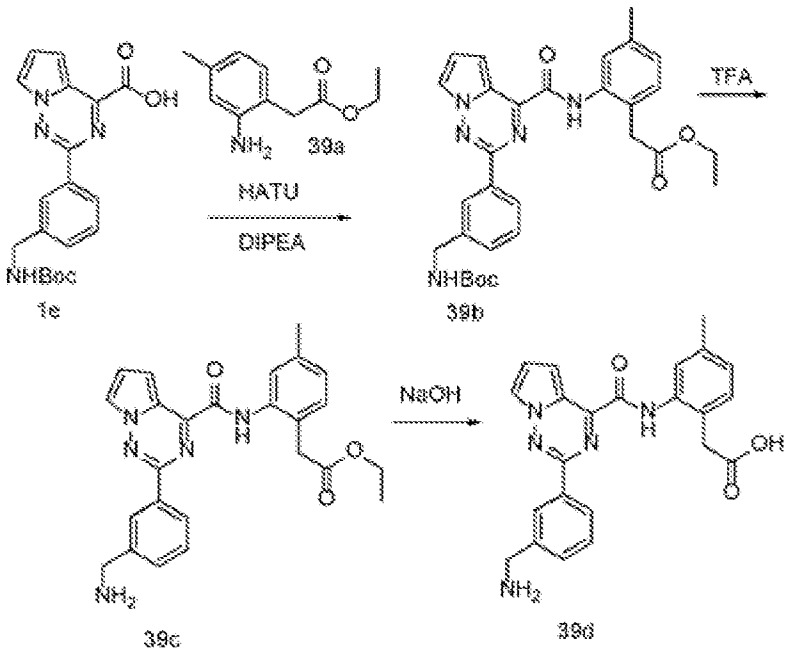
Compusul **38e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 220 din 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(38d)** (182

mg, 0,325 mmoli) în metanol (8 mL) utilizând acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 0,35 mL, 1,400 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu DMA80/DCM, de la 0-80%) 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(38e)** (96 mg, 45% randament) sub forma unei spume galbene. (ES+): 456,0 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic (38f)

Compusul **38f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(38e)** (94 mg, 0,206 mmoli) în THF/metanol (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (84 mg, 2,0 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic **(38f)** (61 mg, 69% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 4,7, 3,0 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,4, 6,7 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H). MS (ES+): 427,9 (M+1); MS(ES-): 425,9 (M-1). Puritate HPLC 99,10%.

Schema 39 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (39d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (39b)

Compusul **39b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (0,15 g, 0,41 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-amino-4-metilfenil)acetat de etil **(39a)** (118 mg, 0,611 mmoli, CAS # 1261742-93-1), DIPEA (0,213 mL, 1,22 mmoli) și HATU (186 mg, 0,489 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(39b)** (0,18 g, 81% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 544,5 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (39c)

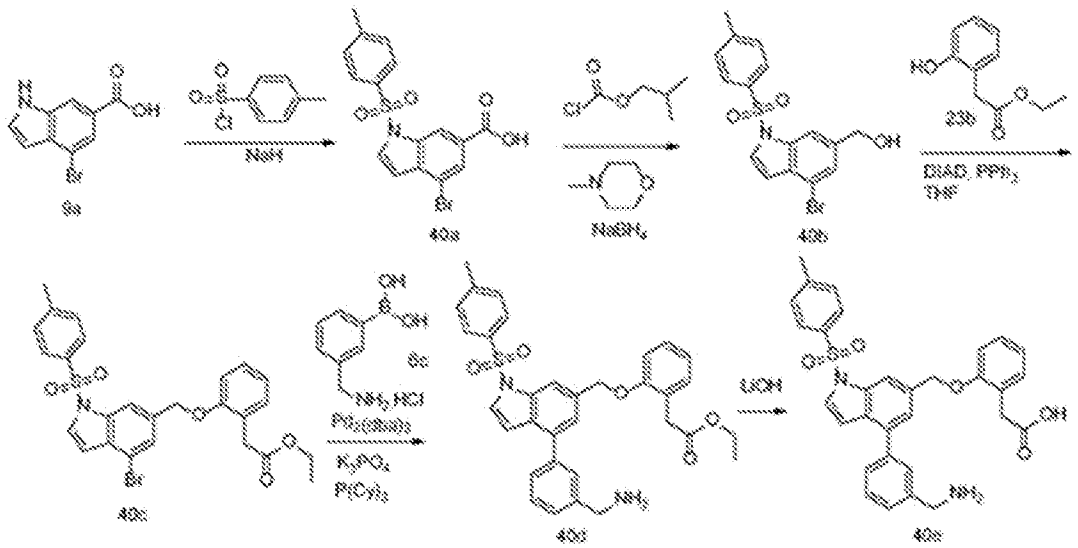
Compusul **39c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat

de etil **(39b)** (180 mg, 0,33 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,255 mL, 3,31 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(39c)** (0,055 g, 38% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,66 - 8,55 (m, 2H), 8,43 - 8,27 (m, 4H), 7,74 - 7,54 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 444,4 (M+1), MS (ES-) 478,4 (M+Cl); puritate HPLC: 94,27%

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (39d)

Compusul **39d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(39c)** (0,11 g, 0,248 mmoli) în THF (30 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,62 mL, 1,24 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic **(39d)** (0,05 g, 48,5% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,44 - 8,30 (m, 4H), 7,73 - 7,59 (m, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (ES+) 416,3 (M+1), MS (ES-) 414,4 (M-1), 829,7 (2M-1); puritate HPLC: 97,48%.

Schema 40



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (40e)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxilic (40a)

La o soluție de acid 4-bromo-1H-indol-6-carboxilic **(9a)** (1,5 g, 6,25 mmoli) în DMF (9,5 mL) la 0 °C s-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 0,625 g, 15,62 mmoli). După 15 min de agitare la 0 °C, s-a adăugat Tosil-Cl (1,43 g, 7,50 mmoli) în porții de 1 g la 0 °C la fiecare 15 min și reacția s-a încălzit lent în baie de gheață la 10 °C. După agitare timp de 2 h, amestecul a fost descărcat în H_2O și amestecul s-a acidificat cu HCl 5 M. Precipitatul s-a colectat prin filtrare, s-a spălat cu apă și s-a uscat pentru a da acid 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxilic **(40a)** (1,85 g, 4,69 mmoli, 75% randament) sub forma unui solid cafeniu, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (40b)

Compusul **40b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxilic **(40a)** (1,5 g, 3,8 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,5 mL, 4,57 mmoli) în THF (30 mL), cloroformiat de izobutil (0,6 mL, 4,57 mmoli) și $NaBH_4$ (0,43 g, 11,41 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol **(40b)** (1,2 g, 82% randament)

sub forma unui ulei limpede care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+) 402,1, 404,1 (M+Na), (ES-) 378,2, 380,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (40c)

Compusul **40c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol **(40b)** (1,2 g, 3,16 mmoli) în THF (15 mL) utilizând trifenilfosfină (1,07 g, 4,1 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,739 g, 4,1 mmoli) și DIAD (0,83 g, 4,1 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40c)** (0,4 g, 23% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

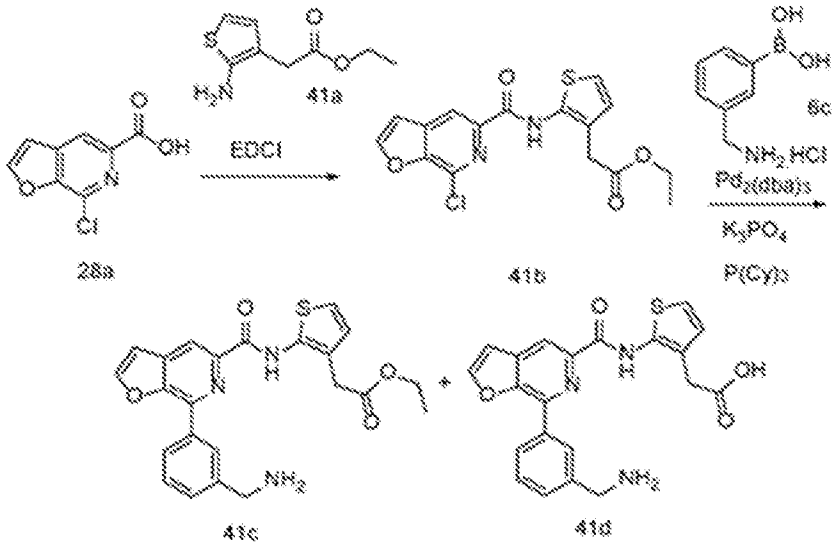
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (40d)

Compusul **40d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40c)** (400 mg, 0,74 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (207 mg, 1,11 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,42 mL, 1,25 mmoli), triciclohexilfosfină (62 mg, 0,22 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 20 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40d)** (48 mg, 11% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,4 (M+1); 591,4 (M+Na); (ES-): 603,4 (M+Cl); puritate HPLC: 95,30%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (40e)

Compusul **40e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40d)** (150 mg, 0,26 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (11 mg, 0,26 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(40e)** (50 mg, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,35 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,08 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+): 541,4 (M+1); 563,3 (M+Na); (ES-): 539,4 (M-1), 575,4 (M+Cl).

Schema 41 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (41d)

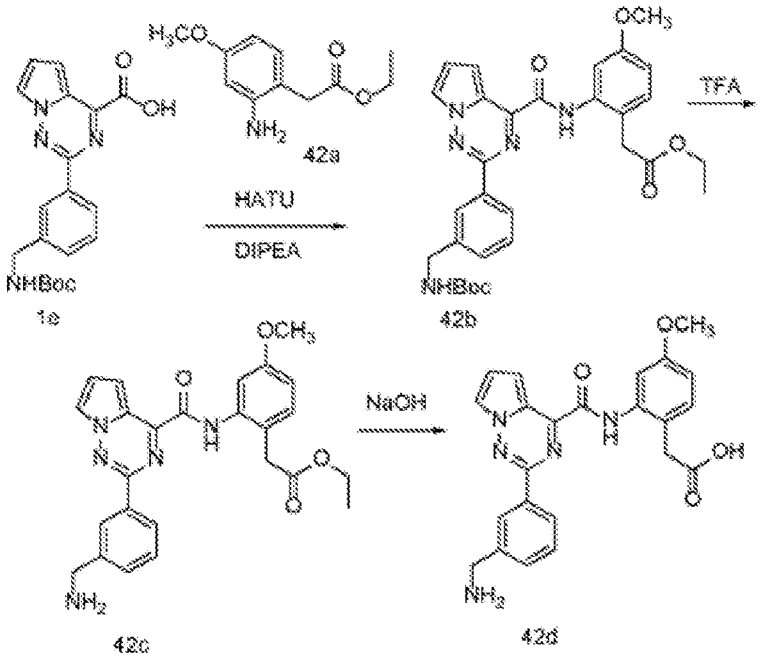
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (41b)

Compusul **41b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 6 din acid 7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxilic **(28a)** (200 mg, 1,01 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând 2-(2-aminotiofen-3-il)acetat de etil **(41a)** (225 mg, 1,22 mmoli, CAS# 387390-67-2, preparat în conformitate cu procedeul expus de către Adrian Liam și Harris, William în cererea internațională PCT, 2002002567, 10 ian 2002), și EDCI (233 mg, 1,22 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(41b)** (320 mg, 0,877 mmoli, 87% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,58 - 8,45 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (41d)

Compusul **41d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(41b)** (140 mg, 0,38 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (108 mg, 0,58 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,22 mL, 0,65 mmoli), triciclohexilfosfină (32 mg, 0,12 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,038 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (**41c**) (37 mg, 22% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,64 - 8,57 (m, 1H), 8,57 - 8,43 (m, 5H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 436,3 (M+1); (ES-): 470,3 (M+Cl); puritate HPLC: 98,86%. Urmată de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic **(41d)** (19 mg, 12% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 11,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 1H), 8,56 - 8,37 (m, 5H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES^+) 408,3 (M+1); (ES^-) 406,3 (M-1), 442,3 (M+Cl); puritate HPLC: 99,41%.

Schema 42 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetic (42d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil (42b)

Compusul **42b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (0,18 g, 0,49 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând 2-(2-amino-4-metoxifenil)acetat de etil **(42a)** (123 mg, 0,586 mmoli, CAS # 138344-20-4), DIPEA (0,26 mL, 1,47 mmoli) și HATU (223 mg, 0,59 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-100% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil **(42b)** (0,19 g, 70% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,61 - 7,39 (m, 5H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,71 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 560,4 (M+1), 582,4 (M+Na); (ES-): 558,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil (42c)

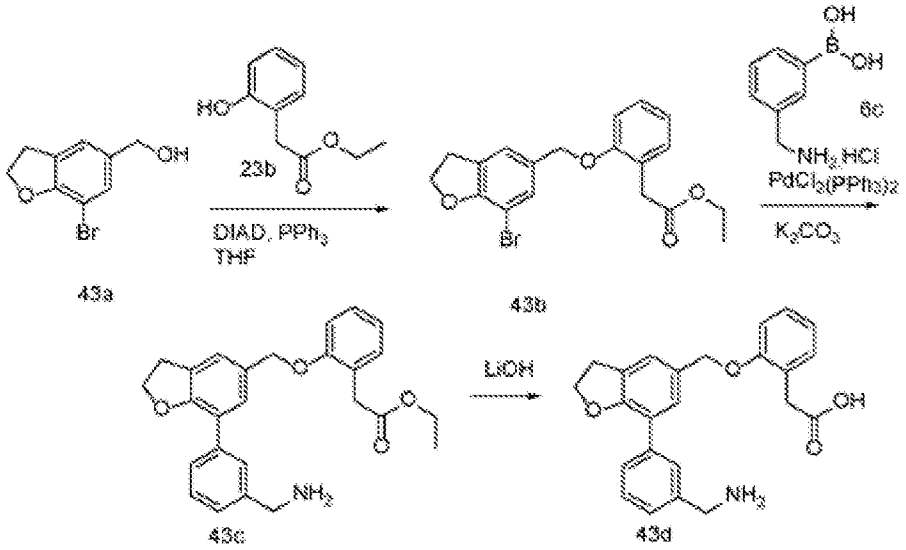
Compusul **42c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil **(42b)** (190 mg, 0,34 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,26 mL, 3,4 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil **(42c)** (0,05 g, 32,0% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,66 - 8,55 (m, 2H), 8,45 - 8,32 (m, 4H), 7,73 - 7,56 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 5H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1), MS (ES-): 494,3 (M+Cl); puritate HPLC: 96,26%

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetic (42d)

Compusul **42d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetat de etil **(42c)** (0,11 g, 0,239 mmoli) în THF (2 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,24 mL, 0,48 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-40%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-

carboxamido)-4-metoxifenil)acetic **(42d)** (0,045 g, 44% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 - 8,34 (m, 5H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 432,3 (M+1); MS (ES-): 430,4 (M-1); puritate HPLC: 98,05%.

Schema 43 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (43d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (43b)

Compusul **43b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol **(43a)** (200 mg, 0,87 mmoli; CAS # 501430-83-7) în THF (15 mL) utilizând trifenilfosfină (0,30 g, 1,135 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (205 mg, 1,14 mmoli) și DIAD (0,23 g, 1,14 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(43b)** (0,27 g, 78% randament) sub formă de ulei incolor; MS (ES-): 389,3, 391,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (43c)

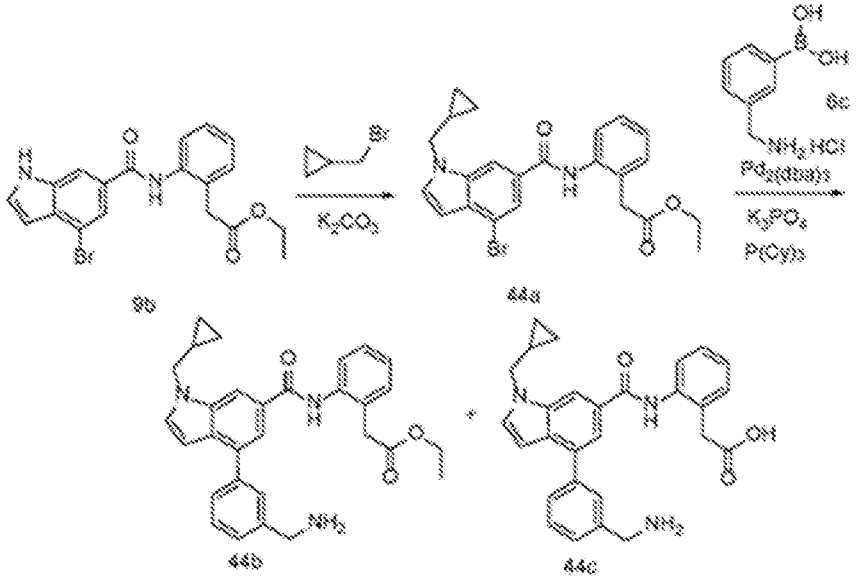
Compusul **43c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(43b)** (0,52 g, 1,33 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,37 g, 2,0 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (0,55 g, 4,0 mmoli) în apă (2 mL), și $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,140 g, 0,2 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(43c)** (0,23 g, 42% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,60 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 418,4 (M+1); (ES-) 416,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (43d)

Compusul **43d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(43c)** (0,12 g, 0,29 mmoli) în THF/MeOH (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (60 mg, 1,44 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(43d)** (40 mg, 31% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, J

= 1,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,7 Hz, 2H); MS (ES+): 390,4 (M+1); MS (ES-): 388,5 (M-1), 424,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 91,28%.

Schema 44



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (44c)

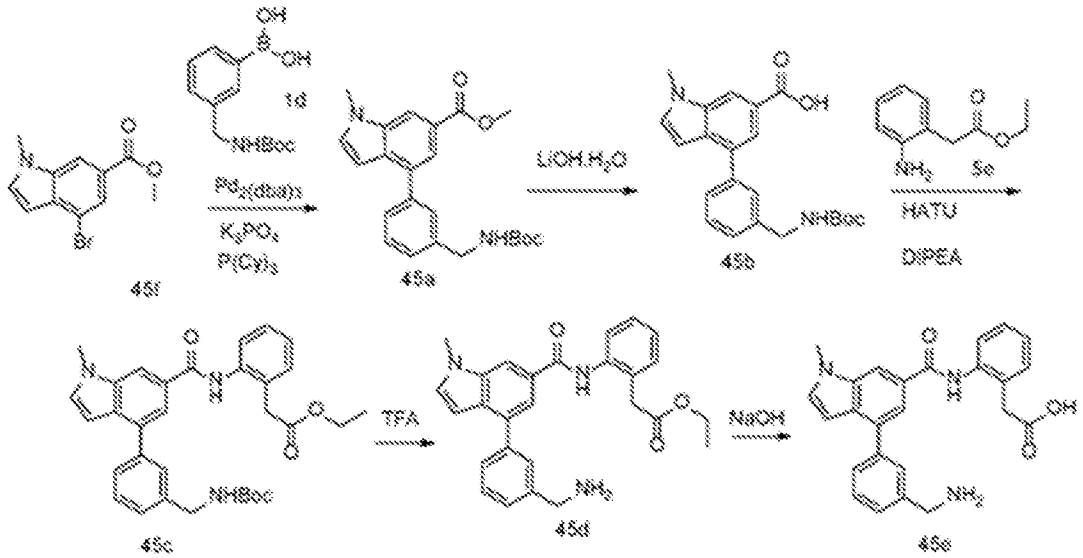
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (44a)

La o soluție de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(9b)** (0,2 g, 0,50 mmoli) în DMF s-a adăugat (bromometil)ciclopropan (0,07 mL, 0,75 mmoli) și carbonat de potasiu (0,14 g, 1,0 mmoli) și s-a agitat la 60 °C peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (3x), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(44a)** (0,15 g, 64% randament); 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,19 (m, 4H), 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,58 - 0,31 (m, 4H). MS (ES+): 455,3 & 457,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (44c)

Compusul **44c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(44a)** (140 mg, 0,31 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (90 mg, 0,46 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M) (0,71 mL, 0,92 mmoli), triciclohexilfosfină (30 mg, 0,09 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,03 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(44b)** (0,06 g, 37% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,37 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,62 - 0,39 (m, 4H); MS (ES+): 482,4 (M+1); MS (ES-): 516,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 96,64%; urmată de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(44c)** (0,01 g, 7% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 1,48 - 1,29 (m, 1H), 0,60 - 0,37 (m, 4H); MS (ES+): 454,4 (M+1); MS (ES-): 452,4 (M-1), 488,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 97,36%.

Schema 45



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (45e)

Etapa 1: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilat de metil (45a)

Compusul **45a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(45f)** (500 mg, 1,87 mmoli; CAS#: 1246867-53-7) în dioxan (11 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric **(1d)** (702 mg, 2,80 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 1,1 mL, 3,17 mmoli), tricilcohexilfosfină (157 mg, 0,56 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (171 mg, 0,19 mmoli) în atmosferă de azot prin încălzire la 120 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil 0% la 100%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(45a)** (620 mg, 84% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 417,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilic (45b)

Compusul **45b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(45a)** (600 mg, 1,52 mmoli) în THF/MeOH (15 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (383 mg, 9,13 mmoli) în apă (1 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilic **(45b)** (500 mg, 86% randament) sub forma unui solid albicios, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (45c)

Compusul **45c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilic **(45b)** (300 mg, 0,79 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (184 mg, 1,03 mmoli), DIPEA (0,28 mL, 1,58 mmoli) și HATU (360 mg, 0,79 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(45c)** (211 mg, 49% randament) sub forma unui semisolid roz; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,64 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 564,5 (M+Na); (ES-): 540,5 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (45d)

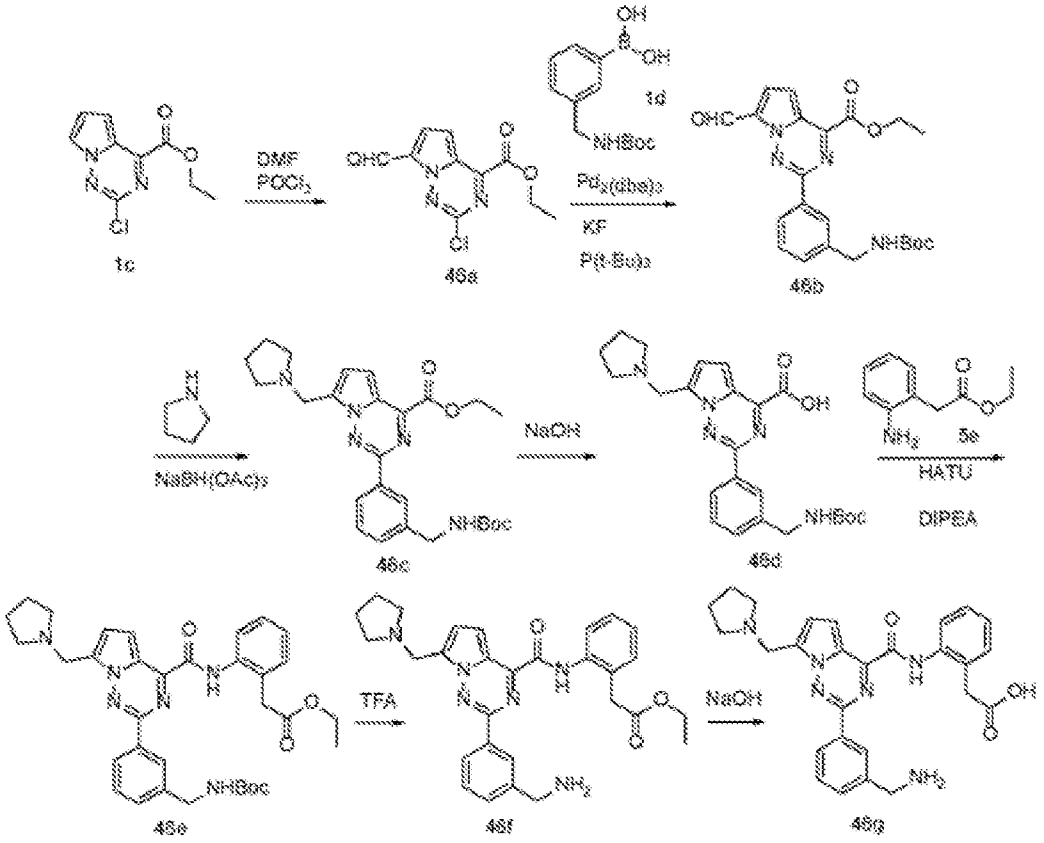
Compusul **45d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(45c)**

(210 mg, 0,39 mmoli) utilizând TFA (0,3 mL, 3,88 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(45d)** (114 mg, 67% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,45 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 5H), 3,79 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (45e)

Compusul **45e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(45d)** (65 mg, 0,15 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (35 mg, 0,88 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(45e)** (29 mg, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,10 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,18 (s, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 414,3 (M+1); 436,3 (M+Na); (ES-): 412,4 (M-1), 448,4 (M+Cl).

Schema 46 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (46g)

Etapa 1: Prepararea de 2-cloro-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (46a)

La $POCl_3$ (1,239 mL, 13,30 mmoli) într-un tub etanș cu apă rece gheață s-a adăugat DMF (0,515 mL, 6,65 mmoli) și s-a agitat până când amestecul de reacție a devenit omogen. Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a adăugat 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(1c)**

(300 mg, 1,33 mmoli) și s-a încălzit la 95 °C într-un tub etanș timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a turnat într-o soluție saturată apoasă de $NaHCO_3$ răcită cu gheață (60 mL), s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu apă (40 mL), saramură (40 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 9:1)] pentru a da 2-cloro-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46a)** (224 mg, 66% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (46b)

Compusul **46b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1, din 2-cloro-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46a)** (250 mg, 0,99 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric **(1d)** (371 mg, 1,48 mmoli), fluorură de potasiu (189 mg, 3,25 mmoli), tri-*terț*-butilfosfină (1,281 mL, 1,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,099 mmoli) în atmosferă de argon prin încălzire la 120 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil 0% la 50%] 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46b)** (339 mg, 81% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 12H); MS (ES+): 447,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (46c)

La o soluție de 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46b)** (150 mg, 0,35 mmoli) în DCE (10 mL) s-a adăugat pirolidină (27,6 mg, 0,39 mmoli) și acid acetic (0,020 mL, 0,35 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 2h urmată de adiția de triacetoxiborohidrură de sodiu (90 mg, 0,42 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 2h, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46c)** (140 mg, 83% randament) sub forma unui semisolid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 4H), 1,75 - 1,63 (m, 4H), 1,50 - 1,29 (m, 12H); MS (ES+): 480,4 (M+1); 502,4 (M+Na); (ES-): 478,5 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (46d)

Compusul **46d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(46c)** (140 mg, 1,52 mmoli) în THF/MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (70 mg, 1,75 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare urmată de purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-100%] acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(46d)** (60 mg, 46% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 - 8,27 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,57 - 3,36 (m, 4H), 2,08 - 1,83 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 452,4 (M+1); 474,4 (M+Na); (ES-): 450,4 (M-1); 486,4 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2, 1-f] [1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (46e)

Compusul **46e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-fl[1,2,4]triazină-4-carboxilic **(46d)** (56 mg, 0,12 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (29 mg, 0,16 mmoli), DIPEA (0,043 mL, 0,25 mmoli) și HATU (57 mg, 0,15 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(46e)** (53 mg, 70% randament) sub forma unui semisolid roz; MS (ES+): 613,4 (M+1); 635,4 (M+Na); (ES-): 611,5 (M-1).

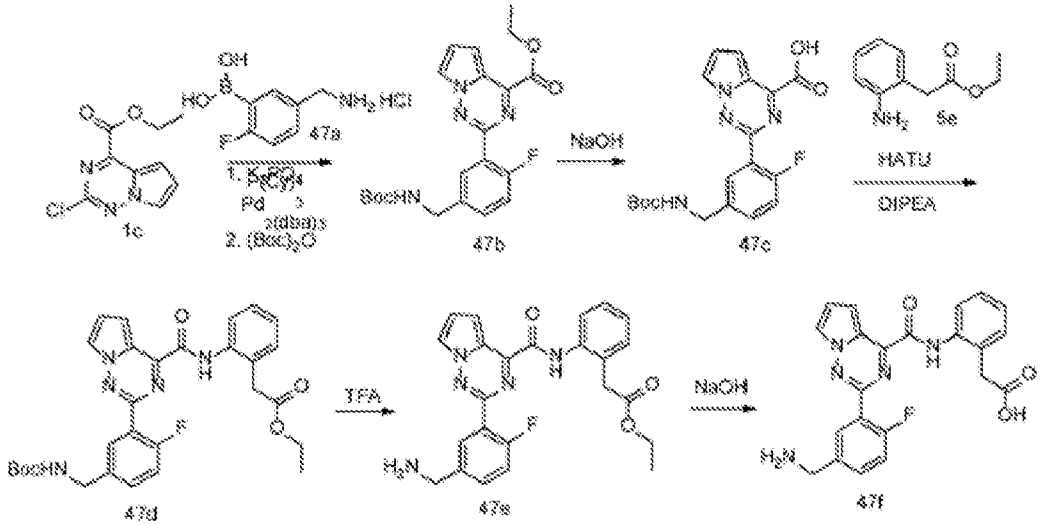
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (46f)

Compusul **46f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1, din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(46e)** (53 mg, 0,086 mmoli) utilizând TFA (0,067 mL, 0,87 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(46f)** (27 mg, 61% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,00 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (td, *J* = 7,5, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 513,4 (M+1); 535,4 (M+Na).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (46g)

Compusul **46g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(46f)** (25 mg, 0,049 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (12 mg, 0,29 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirolidin-1-ilmetil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(46g)** (11 mg, 47% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 11,09 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,94 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,80 - 8,60 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,26-4,12 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,59 - 3,41 (m, 4H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H); MS (ES^+) 485,4 (M+1); (ES^-) 483,4 (M-1); puritate HPLC, 93,69%.

Schema 47 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (47f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (47b)

La o soluție de 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (400 mg, 1,77 mmoli) în dioxan (12 mL) s-a adăugat clorhidrat de acid (5-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(47a)** (546 mg, 2,66 mmoli; CAS# 1072946-46-3), trifosfat de potasiu soluție apoasă 3 M (1,182 mL, 3,55 mmoli), triciclohexilfosfină (99 mg, 0,355 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,177 mmoli). Amestecul s-a degazificat și s-a umplut cu Ar, apoi s-a încălzit la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (60 mL) și EtOAc (60 mL). La stratul bifazic s-a adăugat BOC-anhidridă (580 mg, 2,66 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu apă, saramură, s-au filtrat și s-au concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexani 0 la 60%] pentru a da 2-(5-(((*terț*-

butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(47b)** (0,32 g, 0,772 mmoli, 43,6% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 4H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 12H); MS (ES+): 437,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (47e)

Compusul **47c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(47b)** (0,32 g, 0,772 mmoli) în THF (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,772 mL, 1,544 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(47e)** (0,29 g, 97% randament) sub forma unei spume portocaliu deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-): 385,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f] [1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (47d)

Compusul **47d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(47e)** (180 mg, 0,47 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (125 mg, 0,7 mmoli), DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmoli) și HATU (213 mg, 0,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(47d)** (0,19 g, 75% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 5H), 7,37 - 7,20 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 548,3 (M+1), 570,3 (M+Na); (ES-): 582,4 (M+Cl).

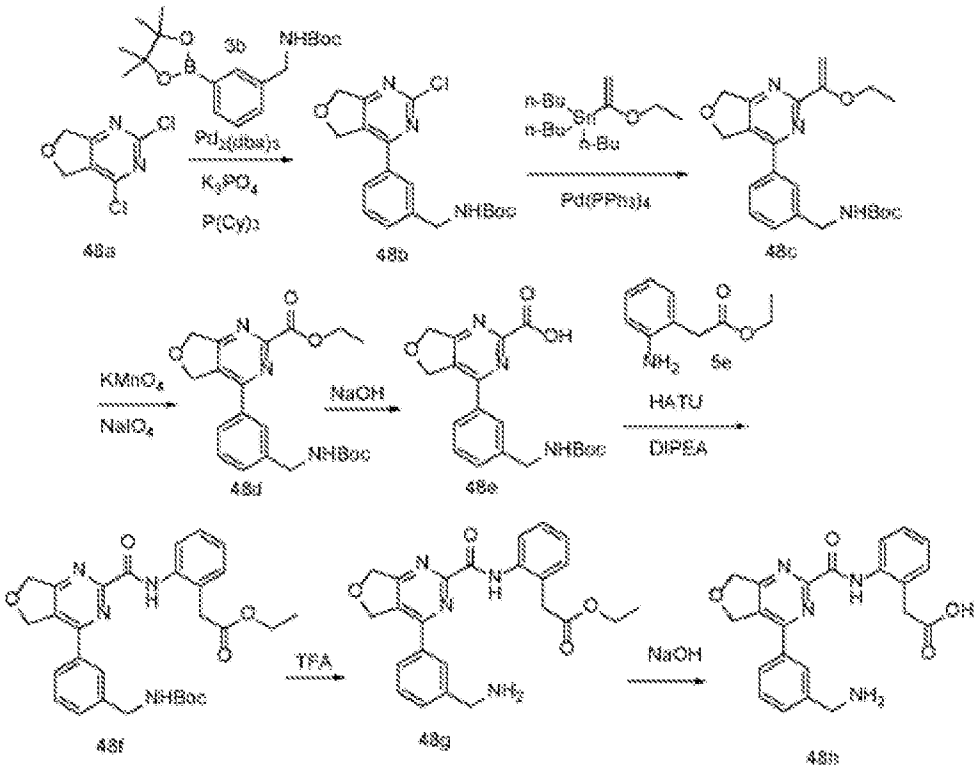
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (47e)

Compusul **47e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(47d)** (180 mg, 0,329 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,025 mL, 0,329 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(47e)** (0,045 g, 31% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,49 - 8,32 (m, 4H), 7,81 -7,70 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,01; MS (ES+): 448,3 (M+1), MS (ES-): 482,3 (M+Cl); puritate HPLC 94,88%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (47f)

Compusul **47f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(47e)** (110 mg, 0,246 mmoli) în THF (4 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de NaOH (0,246 mL, 0,492 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-40%] acid 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(47f)** (0,045 g, 44% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,70 (s, 1H), 11,12 - 10,76 (m, 1H), 8,66-8,55 (m, 1H), 8,51 - 8,33 (m, 4H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,75--7,65 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,74 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,49; MS (ES+) 420,3 (M+1), MS (ES-) 418,3 (M-1); puritate HPLC: 97,95%.

Schema 48 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (48h)

Etapa 1: Prepararea de 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil (48b)

Compusul **48b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2,4-dicloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină **(48a)** (2 g, 10,47 mmoli; CAS# 848398-41-4) în dioxan (100 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (2,49 g, 7,48 mmoli), fosfat de tripotasiu (5,48 mL, 16,45 mmoli, soluție apoasă 3 M), triciclohexilfosfină (0,63 g, 2,24 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,69 g, 0,75 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind într-o baie de ulei la 120 °C timp de 1,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de terț-butil **(48b)** (0,72 g, 27% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 -7,68 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 5,40 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H). MS (ES-): 360,4 & 362,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (48e)

Compusul **48c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(48b)** (0,7 g, 1,94 mmoli) în DMF (20 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (0,86 mL, 2,52 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(48c)** (0,51 g, 66% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 398,4 (M+1), 420,3 (M+Na); MS (ES-): 396,4 (M-1), 432,4 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilat de etil (48d)

Compusul **48d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(48e)** (0,5 g, 1,258 mmoli) în 1,4-dioxan (100 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (0,54 g, 2,52 mmoli) în apă (10 mL) și $KMnO_4$ (0,12 g, 0,76 mmoli, și a doua doză de 0,12 g, 0,76 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(48d)**

(0,28 g, 56% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 400,3 (M+1), 422,3 (M+Na); MS (ES-): 398,4 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilic (48e)

Compusul **48e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilat de etil **(48d)** (0,28 g, 0,70 mmoli) în THF/MeOH (5 mL, 1:1) utilizând hidroxid de sodiu (0,11 g, 2,80 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilic **(48e)** (0,16 g, 62% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,08 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES-): 370,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (48f)

Compusul **48f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxilic **(48e)** (0,16 g, 0,43 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (0,09 g, 0,52 mmoli), DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmoli) și HATU (0,20 g, 0,52 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (**48f**) (0,17 g, 72% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 555,3 (M+Na); MS (ES-): 531,6 (M-1).

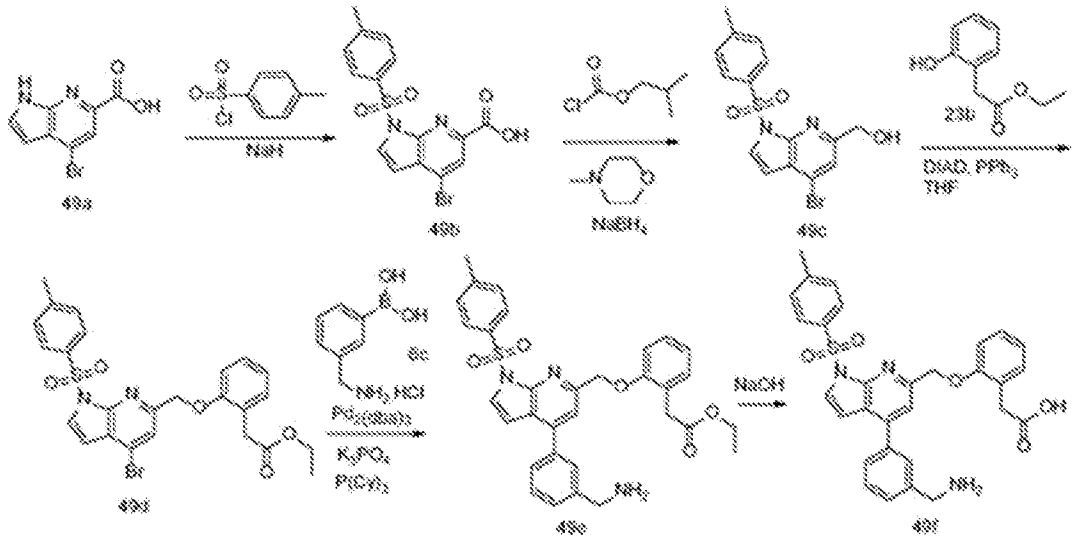
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (48g)

Compusul **48g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil (**48f**) (160 mg, 0,30 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,23 mL, 3,0 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(48g)** (0,11 g, 85% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,19 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na). Puritate HPLC: 94,03%.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic (48h)

Compusul **48h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetat de etil **(48g)** (50 mg, 0,116 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, 1:1) utilizând o soluție de NaOH (18 mg, 0,462 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidină-2-carboxamido)fenil)acetic **(48h)** (0,016 g, 34% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5, Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,5, Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H); MS (ES+): 405,3 (M+1), 427,3 (M+Na); MS (ES-): 403,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 96,60%.

Schema 49



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (49f)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxilic (49b)

Compusul **49b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din acid 4-bromo-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxilic **(49a)** (0,7 g, 2,90 mmoli; CAS#: 1190321-81-3) în DMF (9,5 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,29 g, 7,26 mmoli) și tosil-Cl (0,66 g, 3,48 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxilic **(49b)** (0,79 g, 69% randament) sub forma unui solid cafeniu, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES-): 393,2 & 395,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol (49c)

Compusul **49c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridină-6-carboxilic **(49b)** (0,6 g, 1,52 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,20 mL, 1,82 mmoli) în THF (30 mL), cloroformiat de izobutil (0,24 mL, 1,82 mmoli) și $NaBH_4$ (0,17 g, 4,55 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare (4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol **(49c)** (0,27 g, 49% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 382,5 (M+1); MS (ES-): 415,2 & 417,2 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (49d)

Compusul **49d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol **(49c)** (0,28 g, 0,73 mmoli) în THF (15 mL) utilizând trifenilfosfină (0,25 g, 0,96 mmoli), 2-(2-hidroxifenil) acetat de etil **(23b)** (0,17 g, 0,96 mmoli) și DIAD (0,19 mL, 0,96 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49d)** (0,31 g, 78% randament) sub formă de ulei incolor.; MS (ES+): 543,1 & 545,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (49e)

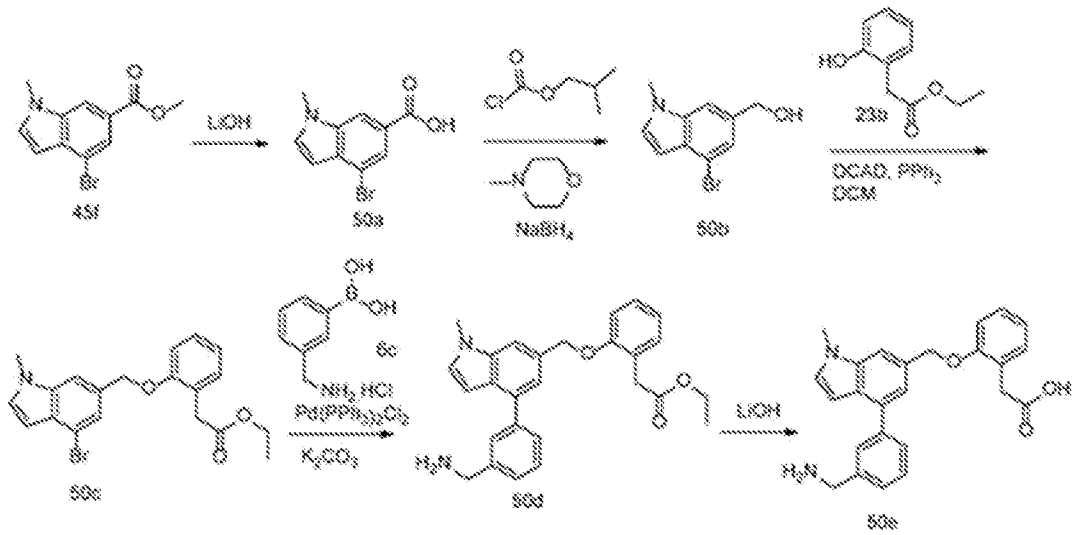
Compusul **49e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49d)** (0,2 g, 0,368 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,103 g, 0,552 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,849 mL, 1,104 mmoli), triciclohexilfosfină (0,031 g, 0,11 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,034 g, 0,037 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49e)** (0,152 g, 73% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H),

3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,4 (M+1), 592,3 (M+Na); MS (ES-): 604,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 90,90%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (49f)

Compusul **49f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49e)** (0,05 g, 0,088 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (4 mg, 0,088 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (**49f**) (0,01 g, 21% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (ES+): 542,3 (M+1), 564,3 (M+Na); MS (ES-): 576,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 88,38%.

Schema 50



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (50e)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilic (50a)

Compusul **50a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(45f)** (3 g, 11,19 mmoli) în THF/MeOH (30 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (2,82 g, 67,1 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilic **(50a)** (2,2 g, 77% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). MS (ES-): 252,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (50b)

Compusul **50b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilic **(50a)** (3,7 g, 14,56 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (1,92 mL, 17,47 mmoli) în THF (100 mL), cloroformiat de izobutil (2,30 mL, 17,47 mmoli) și $NaBH_4$ (1,65 g, 43,7 mmoli) în apă. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-100%] (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**) (2,1 g, 60% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (50c)

Compusul **50c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**) (1 g, 4,16 mmoli) în DCM (50 mL) utilizând trifenilfosfină (1,42 g, 5,41 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,98 g, 5,41 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 1,99 g, 5,41 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-60%] 2-(2-

((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50c)** (0,66 g, 39% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 424,2 & 426,1 (M+Na).

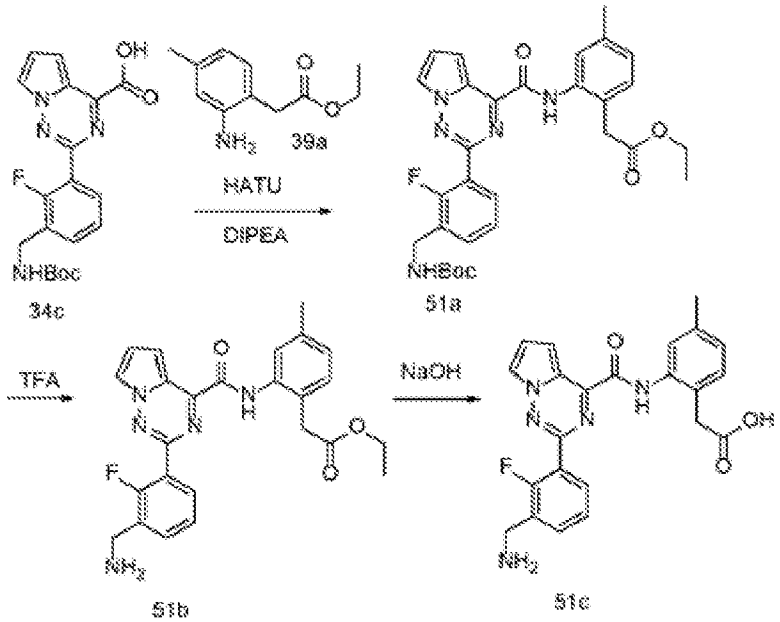
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (50d)

Compusul **50d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50c)** (0,65 g, 1,62 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,45 g, 2,42 mmoli), K_2CO_3 (0,67 g, 4,85 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,17 g, 0,24 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50d)** (0,16 g, 23% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (50e)

Compusul **50e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50d)** (0,16 g, 0,373 mmoli) în THF/MeOH (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,078 g, 1,867 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(50e)** (0,045 g, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); MS (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,50%.

Schema 51 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (51c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (51a)

Compusul **51a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34c)** (0,1 g, 0,259 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-amino-4-metilfenil)acetat de etil **(39a)** (118 mg, 0,611 mmoli), DIPEA (0,136 mL, 0,776 mmoli) și HATU (118 mg, 0,311 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(51a)** (0,1 g, 69% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}HRMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H),

7,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

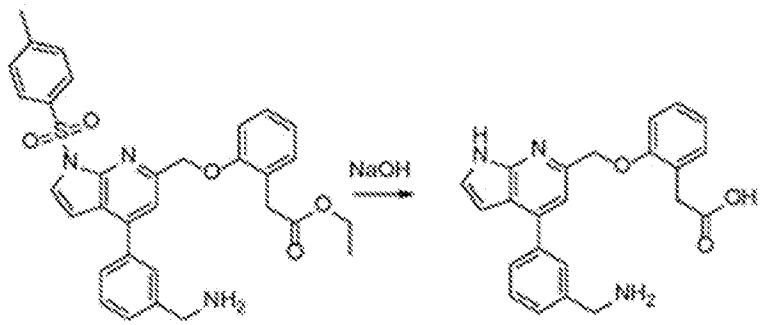
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (51b)

Compusul **51b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(51a)** (0,1 g, 0,178 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,137 mL, 1,78 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(51b)** (0,028 g, 34% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,52 - 8,32 (m, 5H), 7,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,69; MS (ES+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); MS (ES-): 460,4 (M-1), 496,4 (M+Cl); puritate HPLC 99,65%

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (51c)

Compusul **51c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(51b)** (0,07 g, 0,152 mmoli) în THF (4 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,152 mL, 0,303 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic **(51c)** (0,025 g, 38,0% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,52 - 8,31 (m, 4H), 7,81 - 7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, *J = 4,7,* 1,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,59; MS (ES+): 434,3 (M+1), MS (ES-): 432,3 (M+Cl); puritate HPLC 97,76%.

Schema 52

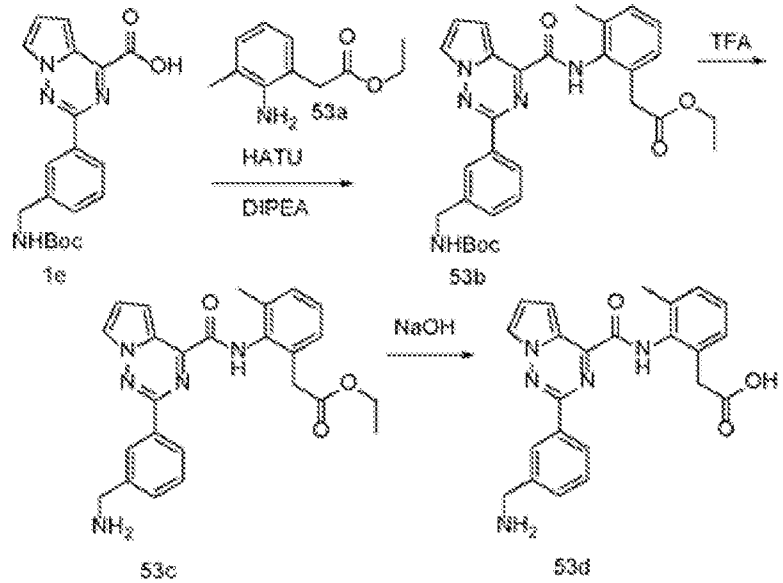


49e 52a

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (52a)

Compusul **52a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49e)** (0,04 g, 0,070 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,028 g, 0,702 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic **(52a)** (0,012 g, 44% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dt, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,4 (M-1), 422,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 91,49%.

Schema 53 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetic (53d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil (53b)

Compusul **53b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (0,18 g, 0,489 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-amino-3-metilfenil)acetat de etil **(53a)** (113 mg, 0,586 mmoli, CAS # 1261751-05-6), DIPEA (0,256 mL, 1,466 mmoli) și HATU (223 mg, 0,586 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f] [1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(53b)** (0,21 g, 79% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

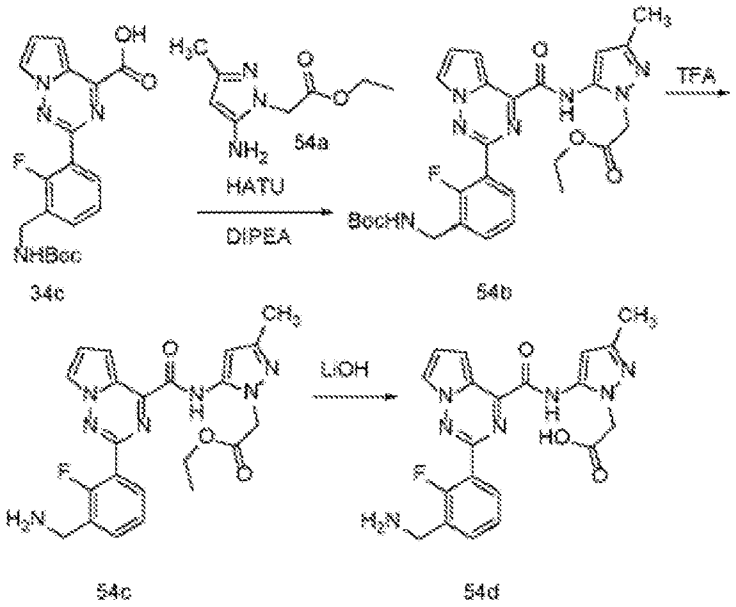
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil (53c)

Compusul **53c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(53b)** (200 mg, 0,368 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,283 mL, 3,68 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(53c)** (0,035 g, 22% randament) sub formă de sare de HCl; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,47 (s, 4H), 8,36 (dt, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetic (53d)

Compusul **53d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(53c)** (0,12 g, 0,271 mmoli) în THF (4 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,135 mL, 0,271 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetic **(53d)** (0,07 g, 0,168 mmoli, 62,3% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,67 - 8,56 (m, 2H), 8,44 - 8,28 (m, 4H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS (ES+) 416,3 (M+1), MS (ES-) 414,4 (M-1); puritate HPLC 98,00%.

Schema 54 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetic (54d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil (54b)

Compusul **54b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]tiiazină-4-carboxilic **(34c)** (150 mg, 0,388 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(5-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil **(54a)** (75 mg, 0,388 mmoli; CAS# 956440-82-7), DIPEA (0,203 mL, 1,165 mmoli) și HATU (221 mg, 0,582 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DCM/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(5-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil **(54b)** (0,19 g, 89% randament) sub forma unui solid brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,39; MS (ES+) 552,3 (M+1); (ES-) 550,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil (54c)

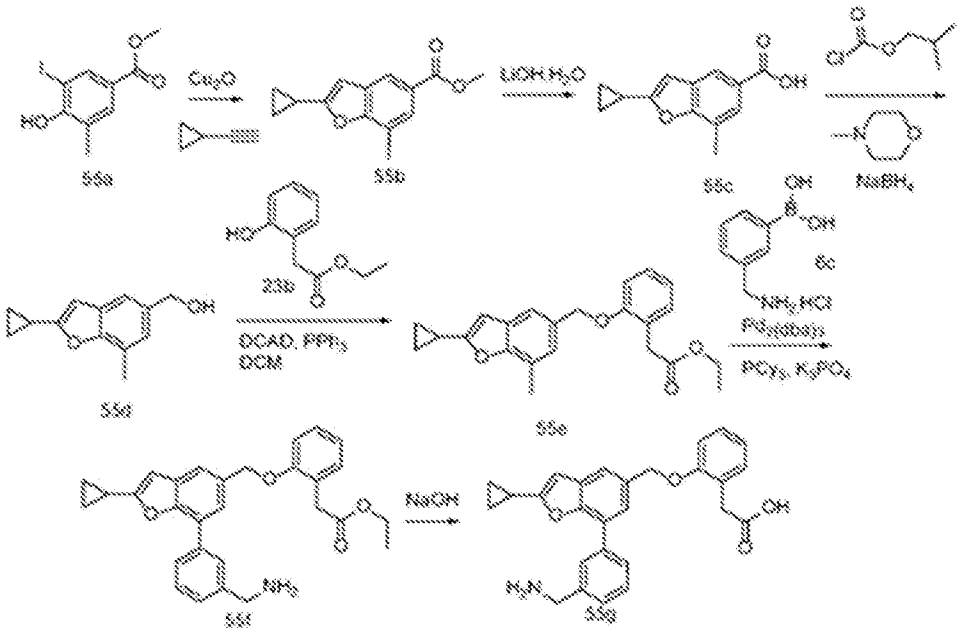
Compusul **54c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(5-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil **(54b)** (0,18 g, 0,326 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (1,01 mL, 13,05 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DCM/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil **(54c)** (0,14 g, 95% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 8,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 3H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,54; MS (ES+): 452,3 (M+1), 474,3 (M+Na); MS (ES-): 450,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetic (54d)

Compusul **54d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetat de etil **(54c)** (0,129 g, 0,286 mmoli) în THF/MeOH (20 mL, 1:1) utilizând hidroxid de litiu hidrat (73,4 mg, 1,714 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetic **(54d)** (47 mg, 39% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,63 (s, 1H),

8,80 (s, 3H), 8,49 - 8,39 (m, 1H), 8,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,15 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115,10; MS (ES-): 422,4 (M-1).

Schema 55 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (55g)

Etapa 1: Prepararea de 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil (55b)

La o soluție de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (3 g, 7,43 mmoli, CAS # 3337-66-4) în piridină (10 mL) s-a adăugat etinil ciclopropan (0,49 g, 7,43 mmoli, CAS# 6746-94-7) și oxid de cupru(I) (0,53 g, 3,71 mmoli). Amestecul s-a degazificat, s-a umplut cu Ar, s-a agitat timp de 10 min la temperatura camerei și s-a încălzit la 125 °C timp de 3h într-un vas etanș. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu soluție apoasă 1 N de HCl (4 x 100mL), apă și saramură. Stratul organic s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] pentru a da 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(55b)** (1,6 g, 63% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H); MS (ES+): 365,1 (M+Na); (ES-): 341,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilic (55c)

Compusul **55c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(55b)** (1,3 g, 3,80 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,32 g, 7,60 mmoli) în apă (2 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilic **(55c)** (1,19 g, 95% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,06 (dt, *J* = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H).

Etapa 3: Prepararea de (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (55d)

Compusul **55d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilic **(55c)** (1,16 g, 3,54 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,47 mL, 4,2 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (0,56 mL, 4,24 mmoli) și $NaBH_4$ (0,40 g, 10,61 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(55d)** (1,02 g, 92% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H); MS (ES+): 337,3 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (55e)

Compusul **55e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(55d)** (850 mg, 2,71 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (781 mg, 2,98 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (536 mg, 2,98 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 1093 mg, 2,98 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55e)** (800 mg, 62% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 1H), 1,14 - 0,98 (m, 5H), 0,96 - 0,83 (m, 3H); MS (ES+): 499,1 (M+Na); (ES-): 475,3 (M-1).

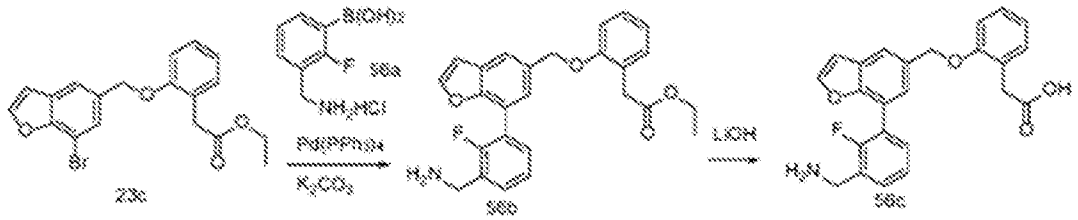
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (55f)

Compusul **55f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55e)** (250 mg, 0,53 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (148 mg, 0,787 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3 M, 0,30 mL, 0,89 mmoli), triciclohexilfosfină (44,2 mg, 0,16 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (48 mg, 0,052 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1, v/v) în hexan de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55f)** (120 mg, 32% randament) sub formă de bază liberă. 70 mg din baza liberă s-au purificat mai departe prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55f)** (25 mg, 30% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,95 (s, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,66 - 7,45 (m, 5H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 5H), 0,96 - 0,90 (m, 2H); MS (ES+): 456,3 (M+1); (ES-): 490,3 (M+Cl).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (55g)

Compusul **55g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55f)** (50 mg, 0,11 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (21,9 mg, 0,55 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(55g)** (21 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,43 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H); MS (ES+): 428,3 (M+1); 450,4 (M+Na); (ES-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Schema 56 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (56c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (56b)

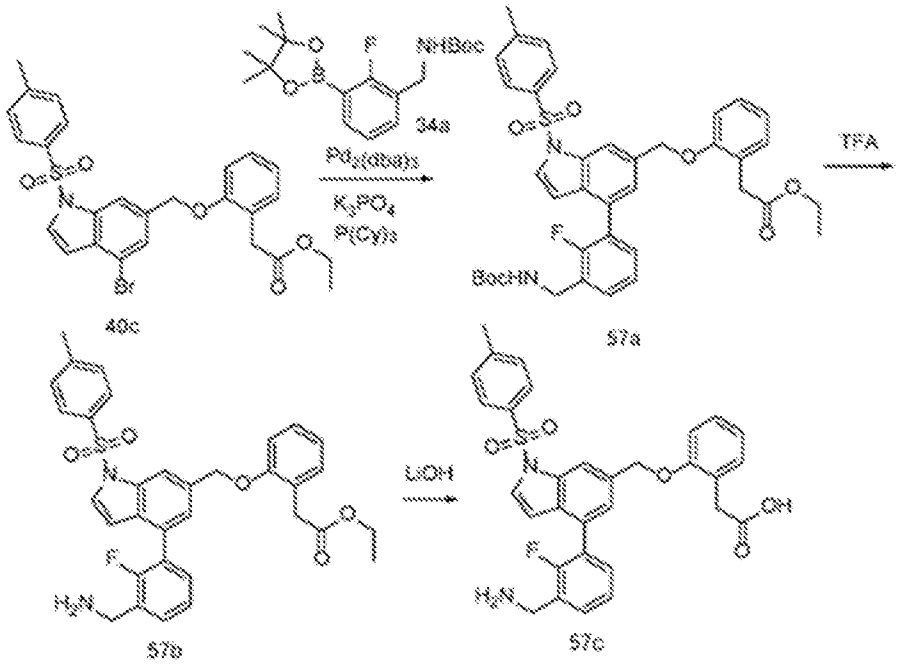
Compusul **56b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (250 mg, 0,64 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (198 mg, 0,96 mmoli; CAS# 1072946-44-1), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (148 mg, 0,128 mmoli), carbonat de potasiu (266 mg, 1,93 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 150 °C timp de 55 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH

(9:1, v/v) în hexan de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(56b)** (125 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,52; MS (ES+): 434,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (56c)

Compusul **56c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(56b)** (65 mg, 0,15 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (25,2 mg, 0,60 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(56c)** (26 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 - 8,08 (m, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 406,3 (M+1);428,3 (M+Na); (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).

Schema 57



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (57c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (57a)

Compusul **57a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40c)** (500 mg, 0,92 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (0,49 g, 1,38 mmoli), soluție apoasă 3 M de fosfat de tripotasiu (0,52 mL, 1,57 mmoli), triciclohexilfosfină (78 mg, 0,277 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0,09 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(57a)** (0,36 g, 57% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 709,4 (M+Na), MS (ES-): 685,4 (M-1), 721,5 (M+Cl).

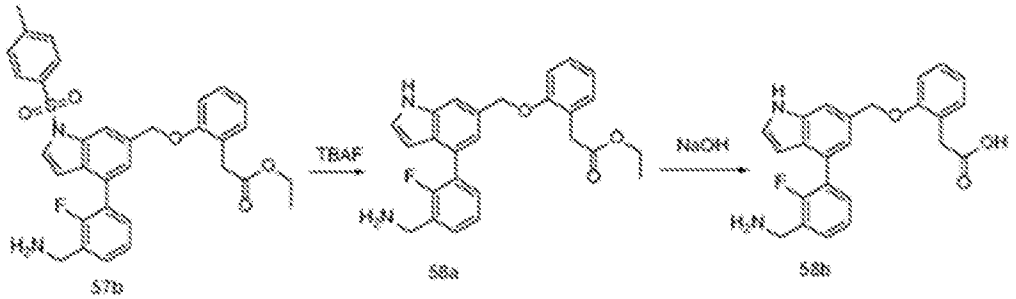
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (57b)

Compusul **57b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(57a)** (0,35 g, 0,51 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,39 mL, 5,1 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(57b)** (0,15 g, 50% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 587,3 (M+1), MS (ES-): 621,4 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (57c)

Compusul **57c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(57b)** (100 mg, 0,17 mmoli) în MeOH/THF (10 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (40 mg, 1,02 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(57c)** (0,02 g, 16% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H), 8,13 (m, 2H), 8,00 - 7,86 (m, 3H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,68 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 559,2 (M+1), 581,3 (M+Na); MS (ES-): 557,4 (M-1).

Schema 58



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (58b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (58a)

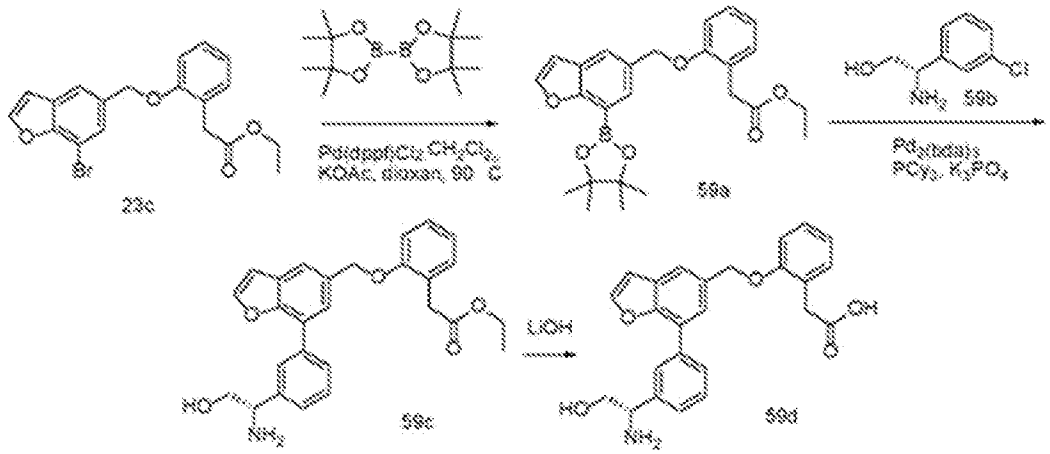
La o soluție de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(57b)** (0,31 g, 0,53 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu (1,38 g, 5,28 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 90 °C în THF timp de 6 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (60 mL), s-a spălat cu apă (3x), saramură, s-a uscat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(58a)** (0,12 g, 53% randament) sub forma unui solid purpuriu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,52 (sl 3H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 118,80; MS (ES+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na); MS (ES-): 467,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 92,85%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (58b)

Compusul **58b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(58a)** (30 mg, 0,07 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (10 mg, 0,28 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(58b)** (0,01 g, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1082 (sl 1 H); 11,31 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,07

(m, 2H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,65; MS (ES$^+$) 405,3 (M+1), 427,2 (M+Na); MS (ES-): 439,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 94,55%.

Schema 59 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (59d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (59a)

La o soluție degazificată de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (8,9 g, 22,87 mmoli), bis(pinacolato)dibor (8,71 g, 34,3 mmoli, CAS#: 73183-34-3) și acetat de potasiu (6,73 g, 68,6 mmoli) în dioxan anhidru (150 mL) s-a adăugat Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (1,87 g, 2,29 mmoli). Amestecul rezultat s-a degazificat, s-a umplut cu Ar și s-a agitat la 90 °C peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (400 mL) și s-a spălat cu apă (100 mL). Stratul apos s-a re-extras cu EtOAc (100 mL x 2). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu apă (100 mL), saramură (100 mL), s-au uscat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] pentru a da 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (9 g, 90% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (59c)

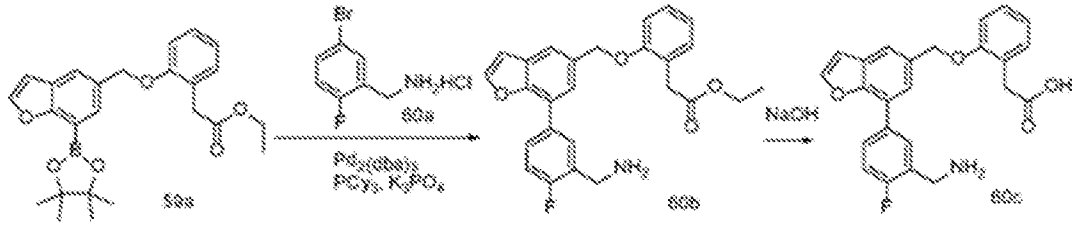
Compusul **59c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (450 mg, 1,03 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (*S*)-2-amino-2-(3-clorofenil)etanol **(59b)** (301 mg, 1,75 mmoli; CAS# 663611-73-2), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,58 mL, 1,75 mmoli), triciclohexilfosfină (87 mg, 0,31 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(59c)** (253 mg, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 3H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 5,66 (t, J = 5,0 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,26 (s, 2H), 4,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,3 (M+1);468,4 (M+Na); (ES-): 480,3 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (59d)

Compusul **59d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(59c)** (96 mg, 0,22 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (36 mg, 0,86 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN

în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(59d)** (65 mg, 72% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,59 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,97 - 6,78 (m, 1H), 5,62 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 5,28 (s, 2H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,3 (M+1);440,3 (M+Na); (ES-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl).

Schema 60 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (60c)

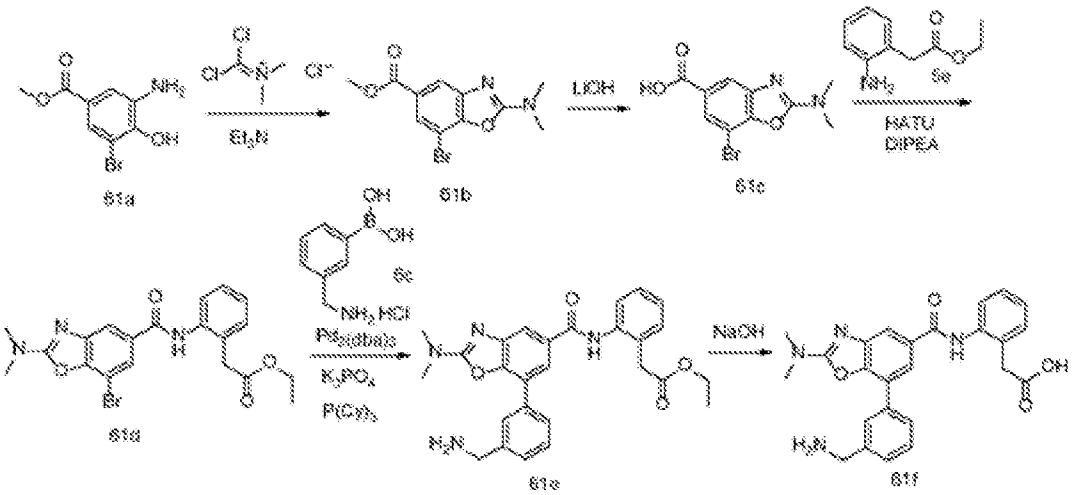
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (60b)

Compusul **60b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (300 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de (5-bromo-2-fluorofenil)metanamină **(60a)** (248 mg, 1,03 mmoli, CAS# 202865-69-8), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,85 mL, 2,54 mmoli), triciclohexilfosfină (58 mg, 0,21 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), EtOAc în hexan de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(60b)** (165 mg, 55% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,93; MS (ES+): 434,3 (M+1);476,4 (M+Na); (ES-): 468,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (60c)

Compusul **60c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(60b)** (65 mg, 0,15 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (24 mg, 0,6 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(60c)** (36 mg, 59% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,18 - 8,10 (m, 2H), 8,05 - 7,96 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,03; MS (ES+): 406,3 (M+1); (ES-): 404,3 (M-1); 440,3 (M+Cl).

Schema 61 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetic (61f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil (61b)

La o soluție de 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(61a)** (0,2 g, 0,81 mmoli; CAS# 260249-10-3) în DCM (10 mL) s-a adăugat clorură de N-(diclorometilen)-N-metilmetanaminiu (0,26 g, 1,63 mmoli) și trietilamină (0,34 mL, 2,44 mmoli). Amestecul de reacție s-a încălzit reflux timp de 2 h, s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu apă, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil **(61b)** (0,22 g, 90% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 6H); MS (ES+): 299,1 & 301,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilic (61c)

Compusul **61c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil **(61b)** (220 mg, 0,735 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,185 g, 4,41 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilic **(61c)** (0,18 g, 86% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 6H); MS (ES$^-$): 283,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (61d)

Compusul **61d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilic **(61c)** (180 mg, 0,76 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (0,14 g, 0,76 mmoli), HATU (0,29 g, 0,76 mmoli) și DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(61d)** (0,17 g, 60% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES$^-$): 444,3 & 446,2 (M-1), 482,2 & 484,1 (M+Cl).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (61e)

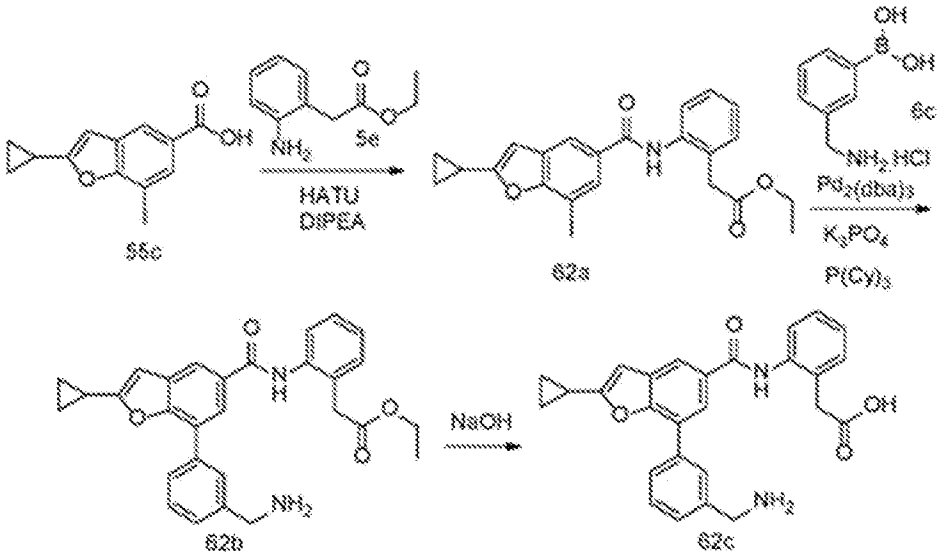
Compusul **61e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(61d)** (90 mg, 0,2 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (60 mg, 0,3 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,2 mL, 0,61 mmoli), triciclohexilfosfină (20 mg, 0,06 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,06 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-

(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(61e)** (0,03 g, 30% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 473,3 (M+1), MS (ES-): 471,4 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetic (61f)

Compusul **61f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(61e)** (20 mg, 0,04 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (7 mg, 0,17 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetic **(61f)** (0,01 g, 59% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,3, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,21 (s, 6H); MS (ES+): 445,3 (M+1), 467,3 (M+Na); MS (ES-): 443,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,13%.

Schema 62 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (62c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (62a)

Compusul **62a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilic **(55c)** (185 mg, 0,56 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (121 mg, 0,68 mmoli), HATU (257 mg, 0,68 mmoli) și DIPEA (0,20 mL, 1,13 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(62a)** (145 mg, 53% randament) sub forma unui semisolid; MS (ES+): 490,2 (M+1); 512,2 (M+Na); (ES-): 488,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (62b)

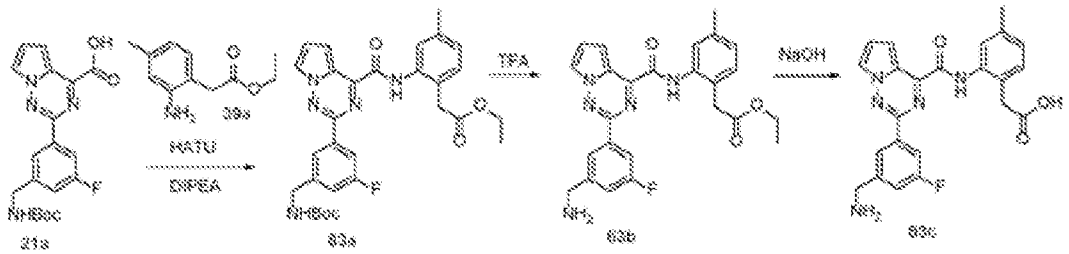
Compusul **62b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(62a)** (160 mg, 0,33 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (92 mg, 0,49 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,40 mL, 1,21 mmoli), triciclohexilfosfină (28 mg, 0,098 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,033 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(62b)** (86 mg, 56% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,30

(m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 5H); MS (ES+): 469,3 (M+1); (ES-): 503,4 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (62c)

Compusul **62c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(62b)** (53 mg, 0,11 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (18 mg, 0,45 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(62c)** (15 mg, 31% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 1,01 - 0,92 (m, 2H); MS (ES+): 441,3 (M+1); 463,3 (M+Na); (ES-): 439,4 (M-1); puritate HPLC: 98,99%.

Schema 63 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (63c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (63a)

Compusul **63a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(21a)** (0,15 g, 0,388 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând 2-(2-amino-4-metilfenil)acetat de etil **(39a)** (90 mg, 0,466 mmoli), DIPEA (0,20 mL, 1,165 mmoli) și HATU (0,177 g, 0,466 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(63a)** (0,17 g, 78% randament) sub forma unei spume de culoare portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,33 - 7,19 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,24; MS (ES+): 562,4 (M+1), 584,3 (M+Na), (ES-): 560,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil (63b)

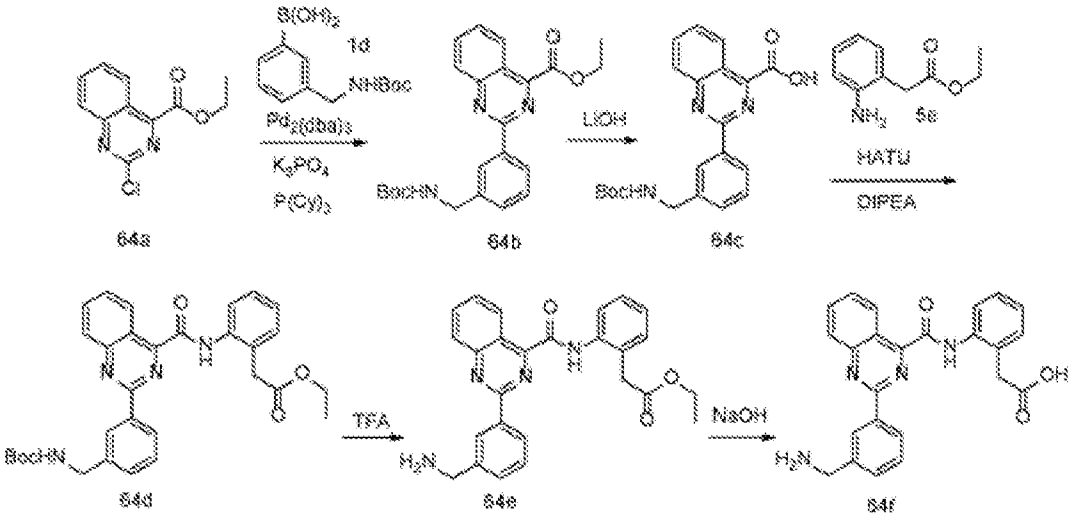
Compusul **63b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(63a)** (0,17 g, 0,303 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,02 mL, 0,30 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(63b)** (0,036 g, 26% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,58 - 8,47 (m, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 3H), 7,63 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,48; MS (ES+): 462,3 (M+1); MS (ES-): 496,3 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic (63c)

Compusul **63c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetat de etil **(63b)** (0,08 g, 0,173 mmoli) în THF (2 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,173 mL, 0,347 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN

în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetic **(63c)** (0,026 g, 35% randament) sub formă de sare de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,51 - 8,35 (m, 6H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,08; MS (ES+) 434,3 (M+1); MS (ES-) 432,4 (M-1); puritate HPLC: 94,02%.

Schema 64 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazoline-4-carboxamido)fenil)acetic (64f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazoline-4-carboxilat de etil (64b)

Compusul **64b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-clorochinazoline-4-carboxilat de etil **(64a)** (0,4 g, 1,69 mmoli; CAS# 1092352-52-7) în dioxan (5 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (0,64 g, 2,54 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,96 mL, 2,87 mmoli), triciclohexilfosfină 100 mg, 0,34 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,09 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxilat de etil **(64b)** (0,6 g, 87% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 430,3 (M+Na), MS (ES-): 406,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxilic (64e)

Compusul **64c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxilat de etil **(64b)** (0,6 g, 1,47 mmoli) în THF/MeOH (5 mL) utilizând hidroxid de litiu (0,35 g, 14,73 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxilic **(64e)** (0,44 g, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,56 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ES-): 378,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (64d)

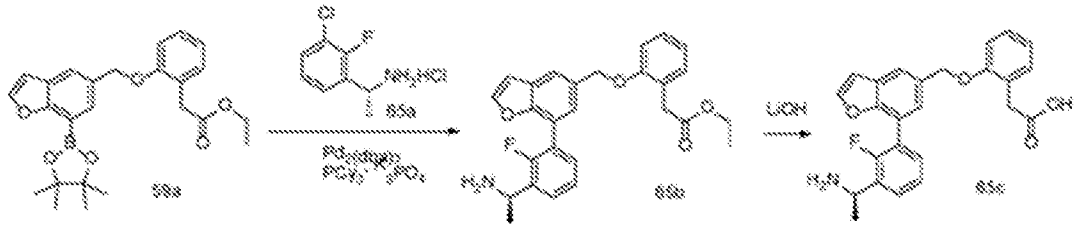
Compusul **64d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxilic **(64e)** (0,2 g, 0,53 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (0,11 g, 0,63 mmoli), DIPEA (0,18 mL, 1,05 mmoli) și HATU (0,24 g, 0,63 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(64d)** (0,26 g, 91% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 541,4 (M-1); MS (ES-): 539,5 (M-1). Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat etil de (64e)

Compusul **64e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(64d)** (0,13 g, 0,24 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,19 mL, 2,41 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(64e)** (0,1 g, 94% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 441,4 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetic (64f)

Compusul **64f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(64e)** (100 mg, 0,227 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de NaOH ((0,036 g, 0,908 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-40%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)chinazolină-4-carboxamido)fenil)acetic **(64f)** (0,042 g, 45% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,07 - 8,94 (m, 1H), 8,82 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,24 - 8,08 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H); MS (ES+): 413,2 (M+1); MS (ES-): 411,3 (M-1). Puritate HPLC: 96,86%.

Schema 65 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (65c)

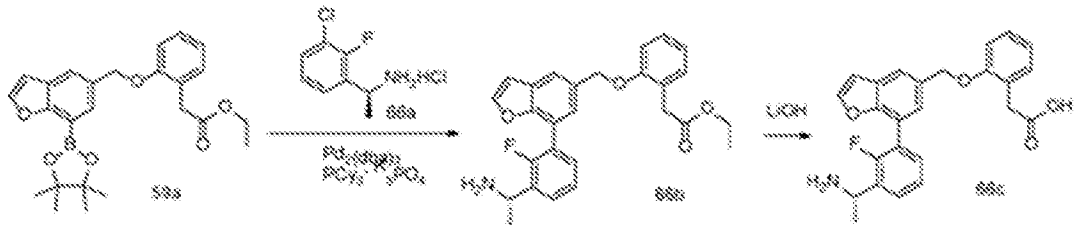
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil (65b)

Compusul **65b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (300 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină **(65a)** (289 mg, 1,38 mmoli, CAS# 1253792-97-0), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,92 mL, 2,75 mmoli), triciclohexilfosfină (58 mg, 0,21 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 130 °C timp de 30 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), EtOAc în hexan de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(65b)** (256 mg, 83% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,3 (M+1); (ES-): 482,4 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (65c)

Compusul **65c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(65b)** (58 mg, 0,13 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (21,76 mg, 0,52 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(65c)** (17 mg, 31% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,68 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,76; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl).

Schema 66 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (66c)

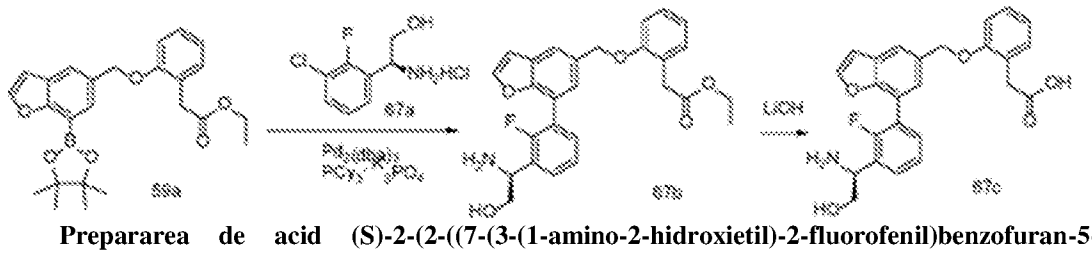
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (66b)

Compusul **66b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (300 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamină **(66a)** (253 mg, 1,20 mmoli, CAS# 1313593-59-7), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,92 mL, 2,75 mmoli), triciclohexilfosfină (58 mg, 0,21 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 130 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(66b)** (130 mg, 42% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,02; MS (ES+): 448,3 (M+1); (ES-): 482,3 (M+Cl); puritate HPLC: 98,77%.

Etapa 2: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (66c)

Compusul **66c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(66b)** (72 mg, 0,16 mmoli) în MeOH/THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (27 mg, 0,64 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(66c)** (26 mg, 39% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,72 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,75; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1), 454,3 (M+Cl); puritate HPLC: 99,82%.

Schema 67 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (67c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (67b)

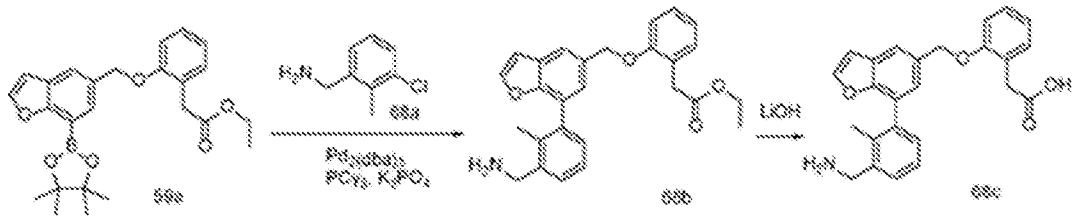
Compusul **67b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (316 mg, 0,72 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol **(67a)** (327 mg, 1,45 mmoli, CAS# 1391506-22-1), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,41 mL, 1,23 mmoli), triciclohexilfosfină (61 mg, 0,22 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind

la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(67b)** (142 mg, 42% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (td, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,24 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,52; MS (ES+): 464,3 (M+1); 486,3 (M+Na); (ES-): 498,3 (M+Cl); puritate HPLC: 98,65%.

Etapa 2: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (67c)

Compusul **67c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(67b)** (65 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (24 mg, 0,56 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(67c)** (31 mg, 51% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,76 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,67 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,27 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,34; MS (ES^+) 436,3 (M+1); (ES-), 434,3 (M-1); 470,3 (M+Cl); puritate HPLC: 99,26%.

Schema 68 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (68c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (68b)

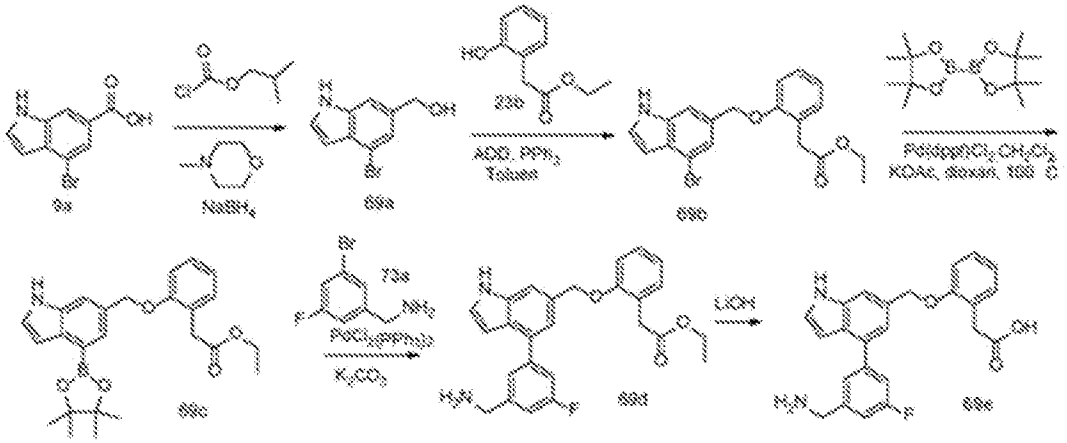
Compusul **68b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (315 mg, 0,72 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (3-cloro-2-metilfenil)metanamină **(68a)** (225 mg, 1,44 mmoli, CAS# 226565-61-3), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,41 mL, 1,23 mmoli), triciclohexilfosfină (61 mg, 0,22 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 130 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(68b)** (188 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1); 452,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (68c)

Compusul **68c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(68b)** (55 mg, 0,13 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (22 mg, 0,51 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(68c)** (23 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,0,

1,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-): 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl).

Schema 69



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (69e)

Etapa 1: Prepararea de (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (69a)

Compusul **69a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1H-indol-6-carboxilic **(9a)** (10 g, 41,7 mmoli) în THF (100 mL), utilizând N-metilmorfolină (5,50 mL, 50,0 mmoli), cloroformiat de izobutil (6,56 mL, 50,0 mmoli) și $NaBH_4$ (4,73 g, 125 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu acetat de etil/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol **(69a)** (6,1 g, 65% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H). Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69b)** Compusul **69b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol **(69a)** (3 g, 13,27 mmoli) în toluen (50 mL) utilizând trifenilfosfină (4,52 g, 17,25 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (3,11 g, 17,25 mmoli) și o soluție de (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (ADD, 4,35 g, 17,25 mmoli) în toluen (50 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (48 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10% timp de 40 min, apoi 10%-50%] 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (69b) (1,3 g, 25% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (69c)

Compusul **69c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69b)** (1,3 g, 3,35 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL), utilizând bis(pinacolato)dibor (1,28 g, 5,02 mmoli), acetat de potasiu (0,986 g, 10,04 mmoli), Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,41 g, 0,50 mmoli) și încălzind în atmosferă de argon la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69c)** (0,98 g, 67% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES$^+$) 458,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (69d)

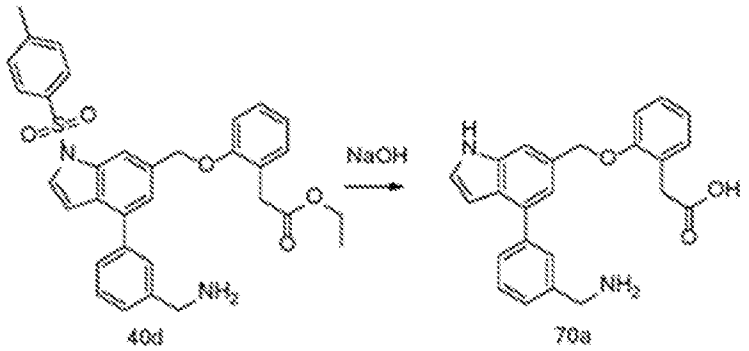
Compusul **69d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69c)** (0,98 g, 2,25 mmoli) în dioxan (7 mL) utilizând (3-bromo-5-fluorofenil)metanamină **(73a)** (0,20 mL, 1,50 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (0,52 g, 3,75 mmoli) în apă (0,7 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (0,16 g, 0,23 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu

ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69d)** (0,19 g, 29% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,87; MS (ES$^+$) 433,2 (M+1); MS (ES$^-$) 431,3 (M-1). HPLC: 97,87%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (69e)

Compusul **69e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(69d)** (0,15 g, 0,35 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (73 mg, 1,73 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (69e) (0,02 g, 15% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,73; MS (ES$^+$) 405,1 (M+1). Puritate HPLC: 95,81%.

Schema 70

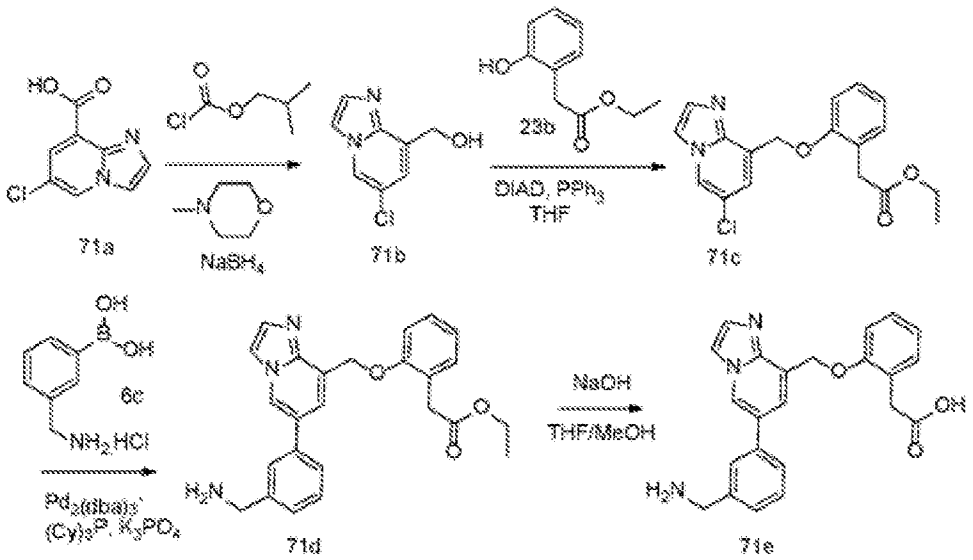


40d 70a

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (70a)

Compusul **70a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(40d)** (0,08 g, 0,141 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (56 mg, 1,41 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(70a)** (0,021 g, 39% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,34 (s, 4H), 7,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 387,3 (M+1); MS (ES-): 421,4 (M+Cl).

Schema 71 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetic (71e)

Etapa 1: Prepararea de (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol (71b)

Compusul **71b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 6-cloroimidazo[1,2-a]piridină-8-carboxilic **(71a)** (1,0 g, 5,09 mmoli; CAS# 155735-02-7) utilizând N-metilmorfolină (0,615 mL, 5,60 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,735 mL, 5,60 mmoli) și $NaBH_4$ (0,289 g, 7,63 mmoli) în apă. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-100%] (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol **(71b)** (0,401 g, 43% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 - 8,73 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 5,54 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,84 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil (71e)

Compusul **71c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol **(71b)** (0,4 g, 2,19 mmoli) în THF (25 mL) utilizând trifenilfosfină (0,747 g, 2,85 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,513 g, 2,85 mmoli) și DIAD (0,554 mL, 2,85 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(71e)** (0,66 g, 87% randament) sub forma unui solid galben.

MS (ES+): 367,2 (M+Na).

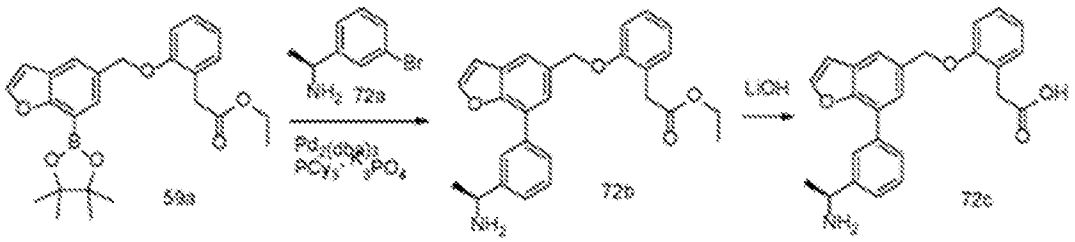
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil (71d)

Compusul **71d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(71e)** (0,65 g, 1,89 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,530 g, 2,83 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 1,885 mL, 5,66 mmoli), triciclohexilfosfină (0,159 g, 0,566 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,173 g, 0,189 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(71d)** (0,151 g, 19% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 - 9,35 (m, 1H), 8,64 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,18 (m, 3H), 7,05 - 6,93 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,21 - 4,03 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); MS (ES-): 450,4 (M+Cl); puritate HPLC: 97,21%.Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 3H_2O \cdot 2HCl$: C, 55,35; H, 6,13; Cl, 13,07; N, 7,75; Găsit: C, 55,41; H, 5,96; Cl, 13,01; N, 7,79

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetic (71e)

Compusul **71e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**71d**) (0,040 g, 0,096 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de sodiu (0,193 mL, 0,385 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetic (**71e**) (0,026 g, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O, 2H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,33 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,16 (m, 3H,), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,20 - 4,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,4 (M-1); 422,3 (M+Cl); Analiza a calculat pentru: $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 55,65; H, 5,48; N, 8,47; Găsit: C, 55,53; H, 5,71; N, 8,15.

Schema 72 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (72c)

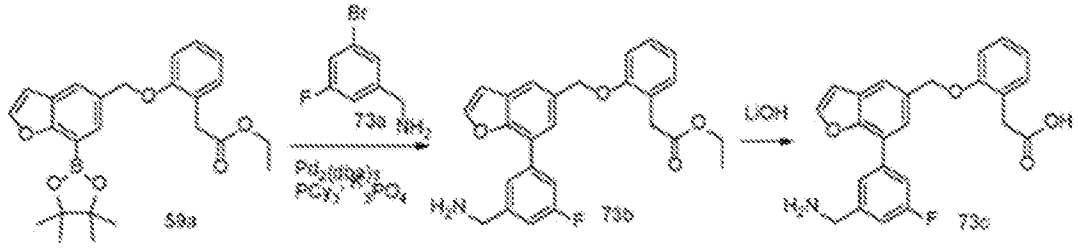
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (72b)

Compusul **72b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**59a**) (450 mg, 1,03 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (*S*)-1-(3-bromofenil)etanamină (**72a**) (351 mg, 1,75 mmoli; CAS# 139305-96-7), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,58 mL, 1,75 mmoli), triciclohexilfosfină (87 mg, 0,31 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (**72b**) (312 mg, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 3H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 464,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid (*S*)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (72c)

Compusul **72c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (**72b**) (145 mg, 0,34 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (57 mg, 1,35 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**72c**) (114 mg, 84% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,66 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 73 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (73c)

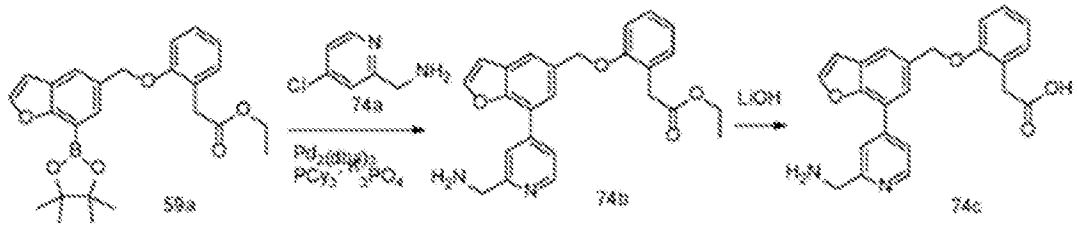
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (73b)

Compusul **73b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg, 0,92 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (3-bromo-5-fluorofenil)metanamină **(73a)** (374 mg, 1,83 mmoli; CAS# 1094555-68-6), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,52 mL, 1,56 mmoli), triciclohexilfosfină (77 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(73b)** (223 mg, 56% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 434,3 (M+1); (ES-): 468,3 (M+Cl);

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (73c)

Compusul **73c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(73b)** (89 mg, 0,21 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (35 mg, 0,82 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(73c)** (64 mg, 77% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,59 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,57; MS (ES+): 406,3 (M+1); (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).

Schema 74 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (74c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (74b)

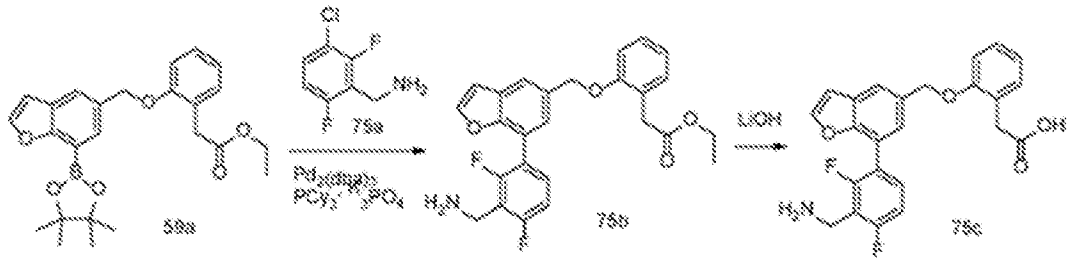
Compusul **74b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (300 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (196 mg, 1,38 mmoli; CAS# 180748-30-5), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,39 mL, 1,169 mmoli), triciclohexilfosfină (58 mg, 0,21 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază

inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(74b)** (98 mg, 34% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,34 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); (ES-): 451,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (74c)

Compusul **74c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(74b)** (66 mg, 0,16 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (27 mg, 0,63 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(74c)** (36 mg, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 - 8,70 (m, 4H, schimbabil cu D_2O), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 6,90 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 489,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Schema 75 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (75c)

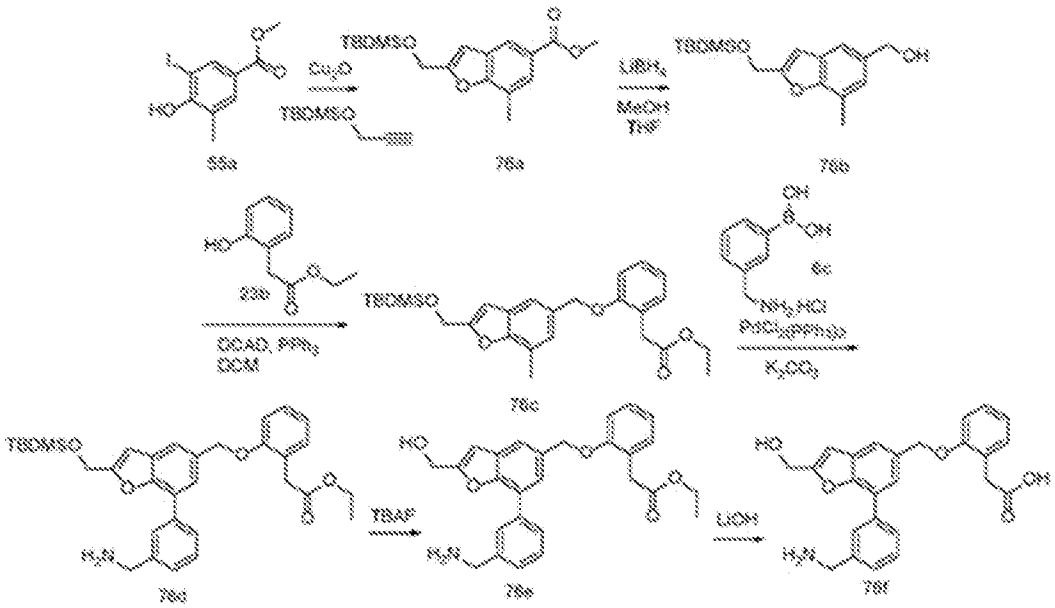
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (75b)

Compusul **75b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg, 0,917 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamină **(75a)** (244 mg, 1,38 mmoli; CAS# 261762-46-3), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,52 mL, 1,56 mmoli), triciclohexilfosfină (77 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(75b)** (96,8 mg) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,50, -113,05; MS (ES+): 452,3 (M+1); (ES-): 486,3(M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (75c)

Compusul **75c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(75b)** (130 mg, 0,29 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (36 mg, 0,86 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(75c)** (79 mg, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,64, -112,92; MS (ES+): 424,3 (M+1); 446,3 (M+Na); (ES-): 422,3 (M-1), 458,3 (M+Cl).

Schema 76 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (76f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil (76a)

Compusul **76a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (5 g, 12,38 mmoli) în piridină (10 mL) utilizând *terț*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silan (2,11 g, 12,38 mmoli; CAS# 76782-82-6) și oxid de cupru(I) (0,89 g, 6,19 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(((*terț*butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(76a)** (3,2 g, 58% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); MS (ES+): 469,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de (2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (76b)

La o soluție de 2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(76a)** (12 g, 26,9 mmoli) în THF (150 mL) la -78 °C s-a adăugat $LiBH_4$ (26,9 mL, 53,8 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (2,2 mL, 53,8 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la TC timp de 24 h, s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da (2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(76b)** (10,4 g, 92% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,8, 1,2 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,81 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); MS (ES+): 441,2 (M+Na); (ES-): 417,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (76c)

Compusul **76c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(76b)** (2,6 g, 6,22 mmoli) în DCM (50 mL) utilizând trifenilfosfină (1,79 g, 6,84 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,23 g, 6,84 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 2,51 g, 6,84 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76c)** (2,86 g, 79% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (76d)

Compusul **76d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76c)** (1,2 g, 2,07 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,58 g, 3,10 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (0,86 g, 6,20 mmoli) în apă (4 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,218 g, 0,310 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1, v/v) în hexan de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((*terț*butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76d)** (1,01 g, 87% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 560,4 (M+1).

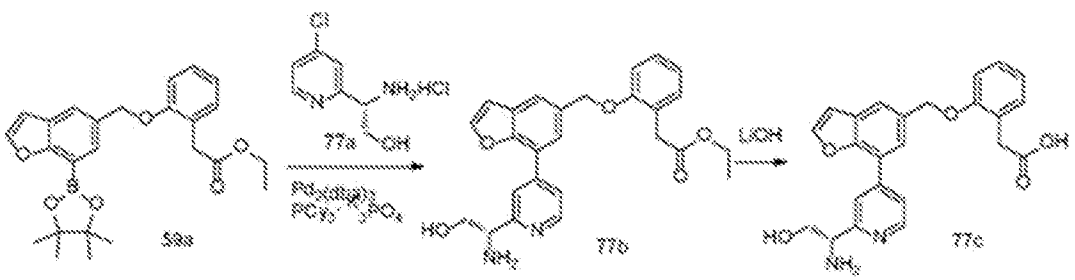
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (76e)

a o soluție de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (76d) (175 mg, 0,31 mmoli) în THF (20 mL) la 0 °C s-a adăugat TBAF (102 mg, 0,39 mmoli). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la TC în decursul unei perioade de 1h și s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76e)** (70 mg, 50% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ES-): 480,4 (M+Cl).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (76f)

Compusul **76f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76e)** (700 mg, 1,57 mmoli) în MeOH/THF (30 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (165 mg, 3,93 mmoli) în apă (3,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(76f)** (455 mg, 69% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,02 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,66 - 5,49 (m, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,3 (M+1); (ES-): 416,3 (M-1), 452,3 (M+Cl).

Schema 77 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (77c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (77b)

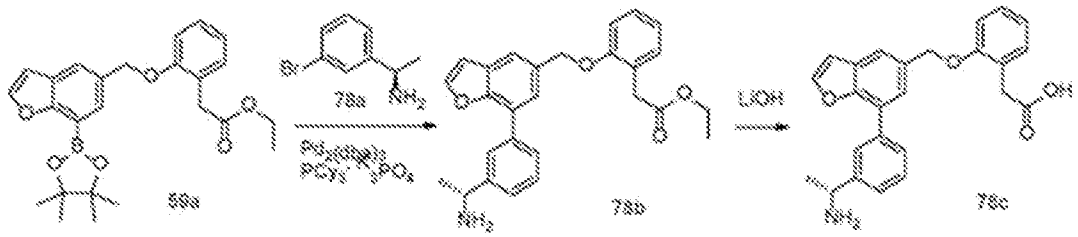
Compusul **77b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg,

0,917 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de (S)-2-amino-2-(4-cloropiridin-2-il)etanol **(77a)** (288 mg, 1,38 mmoli; CAS# 1213411-99-4), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 1,13 mL, 3,39 mmoli), triciclohexilfosfină (77 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(77b)** (215 mg, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,4 Hz, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); 469,3 (M+Na); (ES-): 481,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (77c)

Compusul **77c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(77b)** (88 mg, 0,20 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (25 mg, 0,59 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(77c)** (31 mg, 38% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,63 - 8,41 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl).

Schema 78 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (78c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil (78b)

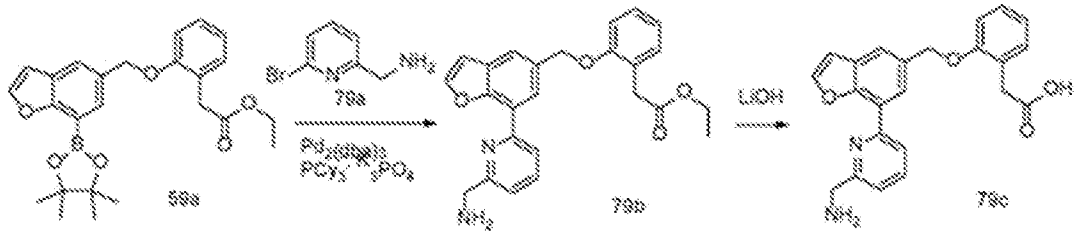
Compusul **78b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (450 mg, 1,03 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (R)-1-(3-bromofenil)etanamină **(78a)** (351 mg, 1,75 mmoli; CAS# 176707-77-0), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,58 mL, 1,75 mmoli), triciclohexilfosfină (87 mg, 0,31 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(78b)** (300 mg, 68% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,57 - 4,43 (m, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); 452,3 (M+Na); (ES-): 464,4 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (78c)

Compusul **78c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(78b)** (156 mg, 0,36 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (46 mg, 1,09 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă

(conţinând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(78c)** (108 mg, 74% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 79 (nu în conformitate cu prezenta invenţie)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (79c)

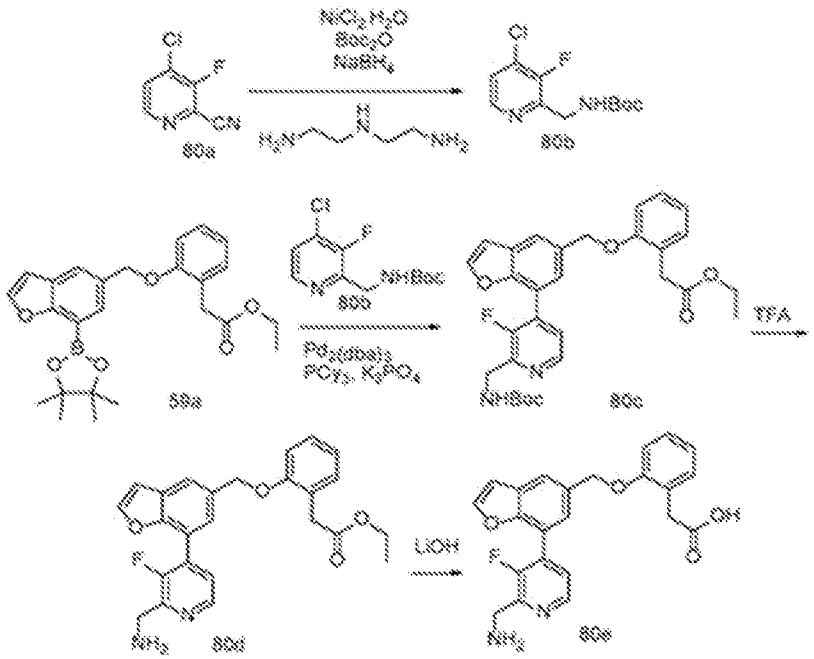
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (79b)

Compusul **79b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (450 mg, 1,03 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (6-bromopiridin-2-il)metanamină **(79a)** (289 mg, 1,55 mmoli; CAS# 188637-63-0), fosfat de tripotasiu (soluţie apoasă 3M, 0,58 mL, 1,75 mmoli), triciclohexilfosfină (87 mg, 0,31 mmoli) şi $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmoli) în atmosferă de Ar şi încălzind la 120 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conţinând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(79b)** (146 mg, 34% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,30 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,01 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (79c)

Compusul **79c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(79b)** (66 mg, 0,16 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluţie de hidroxid de litiu monohidrat (20 mg, 0,48 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare şi purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conţinând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(79c)** (36 mg, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); (ES-): 387,3,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).

Schema 80 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (80e)

Etapa 1: Prepararea de ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil (80b)

La o soluție de 4-cloro-3-fluoropicolinonitril **(80a)** (0,26 g, 1,661 mmoli; CAS# 1155847-43-0) în metanol (15 mL) s-a adăugat anhidridă BOC (0,54 g, 2,49 mmoli), clorură de nickel(II) hidrat (0,025 g, 0,17 mmoli). La amestecul de reacție s-a adăugat borohidrură de sodiu (0,19 g, 4,98 mmoli) în decursul unei perioade de 2 h. Amestecul de reacție s-a stins cu N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,9 mL, 8,30 mmoli) și s-a continuat agitarea la TC timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a partiționat între apă (60 mL) și EtOAc (60 mL). Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu EtOAc în hexani 0 la 60%] pentru a da ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(80b)** (0,26 g, 60% randament) sub forma unui solid cristalin.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (80e)

Compusul **80c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (243 mg, 0,56 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(80b)** (145 mg, 0,56 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,32 mL, 0,95 mmoli), triciclohexilfosfină (47 mg, 0,17 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0,056 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(80e)** (185 mg, 62% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,00 - 0,92 (m, 3H); MS (ES+): 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ES-): 534,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (80d)

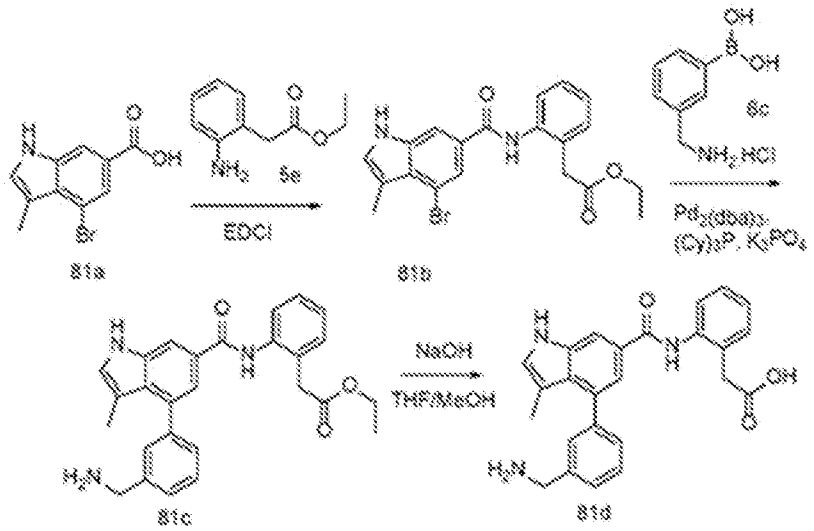
Compusul **80d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(80e)** (182 mg, 0,34 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,26 mL, 3,40 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de coloană cu fază inversă purificare [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl

0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(80d)** (136 mg, 92% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1, 1,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52; MS (ES+): 435,3 (M+1); (ES-): 469,3 (M+Cl).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (80e)

Compusul **80e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(80d)** (61 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (18 mg, 0,42 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(80e)** (32 mg, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,58 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,34; MS (ES+): 407,2 (M+1); 429,2 (M+Na); (ES-): 405,3 (M-1); 441,3 (M+Cl).

Schema 81



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (81d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (81b)

Compusul **81b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxilic **(81a)** (0,3 g, 1,18 mmoli; CAS# 1360890-98-7) în metanol (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (233 mg, 1,30 mmoli) și EDCI.HCl (272 mg, 1,42 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60%/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(81b)** (0,11 g, 22% randament) sub forma unui solid albicios; MS (ES+): 437,1 & 439,1 (M+Na), MS (ES-): 449,2 & 451,1 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (81c)

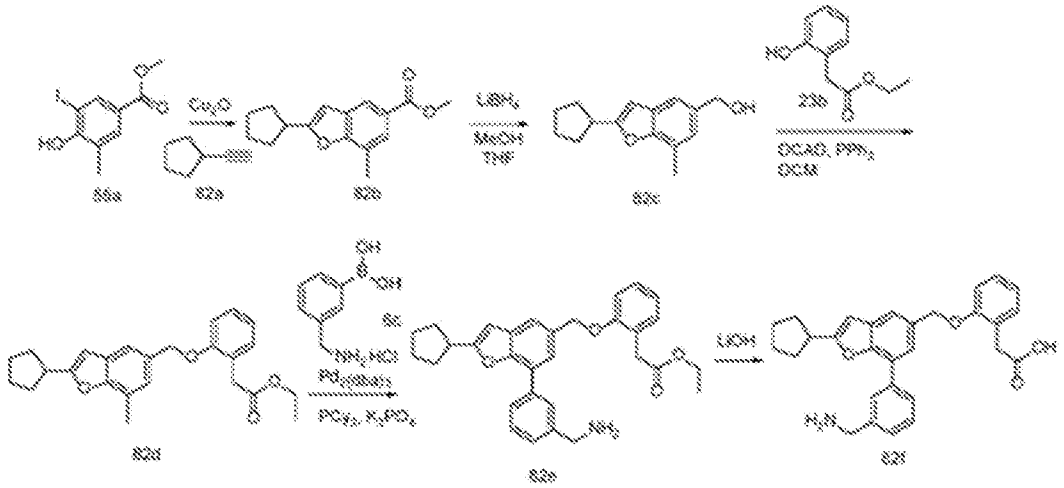
Compusul **81c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(81b)** (60 mg, 0,14 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (41 mg, 0,22 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 0,33 mL, 0,43 mmoli), triciclohexilfosfină (12 mg, 0,04 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0,01 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-

carboxamido)fenil)acetat de etil **(81c)** (0,03 g, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; MS (ES+): 442,3 (M+1), MS (ES-): 440,4 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic (81d)

Compusul **81d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(81c)** (0,02 g, 0,05 mmoli) în THF/MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,02 g, 0,45 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetic **(81d)** (0,01 g, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,25 (sl 3H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 4H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,85 (s, 3H); MS (ES+): 414,3 (M+1), 436,3 (M+Na); MS (ES-): 412,4 (M-1), 448,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 97,98%.

Schema 82 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (82f)

Etapa 1: Prepararea de 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil (82b)

Compusul **82b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (6 g, 14,85 mmoli) în piridină (20 mL) utilizând ciclopentan de etinil **(82a)** (1,4 g, 14,85 mmoli; CAS# 930-51-8) și oxid de cupru(I) (1,063 g, 7,43 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (120g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-15%] 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(82b)** (5,1 g, 93% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 2,19 - 1,56 (m, 8H).

Etapa 2: Prepararea de (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (82c)

Compusul **82c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(82b)** (4,48 g, 12,10 mmoli) în THF (30 mL) utilizând $LiBH_4$ (18,15 mL, 36,3 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (1,47 mL, 36,3 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(82c)** (3,4 g, 82% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,18 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (82d)

Compusul **82d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(82c)** (3,4 g, 9,94 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (2,87 g, 10,93 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,970 g, 10,93 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilatdi-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 4,01 g, 10,93 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil

(82d) (3,2 g, 64% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 6H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 527,2 (M+Na); (ES-): 503,3 (M-1).

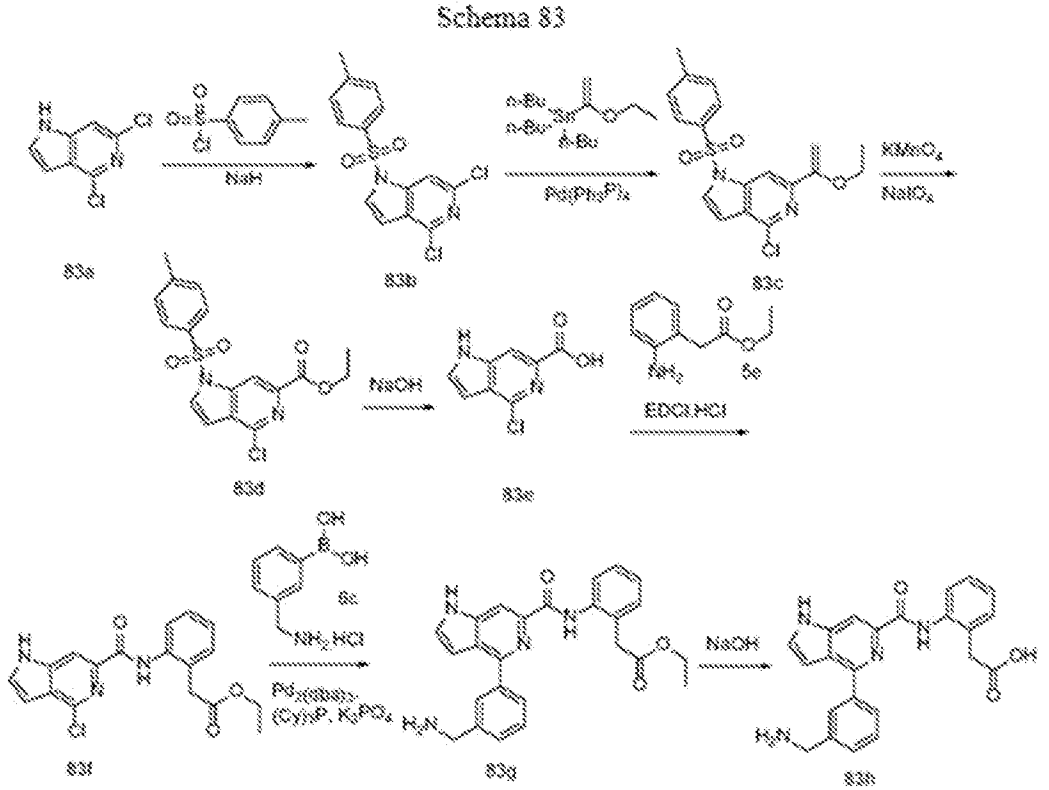
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (82e)

Compusul **82e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(82d)** (500 mg, 0,99 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (279 mg, 1,49 mmoli), o soluție 3 M de fosfat de tripotasiu (1,223 mL, 3,67 mmoli) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (83 mg, 0,30 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,1 mmoli) și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(82e)** (223 mg, 47% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,85 - 1,59 (m, 7H), 1,01 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,4 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (82f)

Compusul **82f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(82e)** (150 mg, 0,31 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (39 mg, 0,93 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(82f)** (52 mg, 37% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,40 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,61 (m, 6H); MS (ES+): 456,3 (M+1); (ES-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl).

Schema 83



Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (83h)

Etapa 1: Prepararea de 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină (83b)

Compusul **83b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4,6-dicloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină **(83a)** (4 g, 21,39 mmoli; CAS #67139-79-1) în DMF (30 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 2,14 g, 53,5 mmoli) și tosil-Cl (4,89 g, 25,7 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină **(83b)** (6,8 g, 93% randament) sub forma unui solid cafeniu, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină (83c)

Compusul **83c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 1 din 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină **(83b)** (3 g, 8,79 mmoli) în DMF (20 mL) utilizând 1-etoxiviniltri-n-butiltin (3,89 mL, 11,43 mmoli) și $Pd(Ph_3P)_4$ (1,02 g, 0,88 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 110 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină **(83c)** (1,6 g, 48% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 377,2 (M+1), 399,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 4-cloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilat de etil (83d)

Compusul **83d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 1 din 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină **(83c)** (1 g, 2,65 mmoli) în 1,4-dioxan (100 mL) utilizând soluție de periodat de sodiu (1,14 g, 5,31 mmoli) în apă (10 mL) și $KMnO_4$ (0,252 g, 1,592 mmoli, și a doua doză de 0,25 g, 1,59 mmoli după 12 h). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-cloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilat de etil **(83d)** (0,21 g, 21% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 379,1 (M+1), 401,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de acid 4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilic (83e)

Compusul **83e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 4-cloro-1-tosil-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilat de etil **(83d)** (0,2 g, 0,53 mmoli) în THF/MeOH (5 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,13 g, 3,17 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilic **(83e)** (0,07 g, 63% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,97 (s, 1H). MS (ES-): 195,1 (M-1), 231,1 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (83f)

Compusul **83f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxilic **(83e)** (0,06 g, 0,31 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (0,06 g, 0,34 mmoli), și EDCI.HCl (0,07 g, 0,37 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-(4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(83f)** (0,02 g, 18% randament) sub forma unui solid albicios; MS (ES+): 358,3 (M+1), 380,2 (M+Na); MS (ES-): 356,2 (M-1), 392,3 (M+Cl).

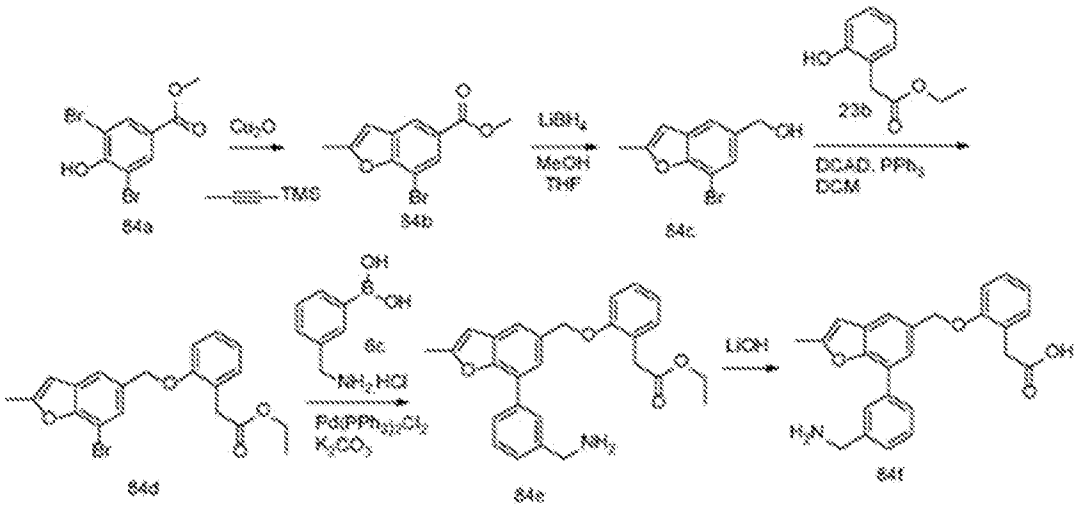
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (83g)

Compusul **83g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-cloro-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(83f)** (0,02 g, 0,06 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,02 g, 0,08 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 0,03 mL, 0,10 mmoli), triciclohexilfosfină (5 mg, 0,02 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 5,59 μmol) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu hexan în acetat de etil de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(83g)** (0,02 g, 84% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 429,3 (M+1); MS (ES-): 427,4 (M-1), 463,5 (M+Cl).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (83h)

Compusul **83h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(83g)** (0,02 g, 0,05 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de NaOH (0,15 mL, 0,37 mmoli, 2,5 M) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirolo[3,2-c]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic **(83h)** (0,01 g, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,69 (s, 3H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); MS (ES-): 399,4 (M-1), 435,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,19%.

Schema 84 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (84f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (84b)

Compusul **84b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (150 g, 484 mmoli; CAS# 41727-47-3) în piridină (500 mL) utilizând 1-(trimetilsilil)-1-propină (54,3 g, 484 mmoli; CAS# 6224-91-5) și oxid de cupru(I) (69,3 g, 484 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (330g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(84b)** (76 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (84c)

Compusul **84c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(84b)** (67 g, 249 mmoli) în THF (500 mL) utilizând $LiBH_4$ (2 M în THF, 311 mL, 622 mmoli) și MeOH (25,2 mL, 622 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(84c)** (60 g, 100% randament) sub forma unui ulei limpede, care s-a transformat într-un solid alb după ce a stat la TC. Acest compus s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (84d)

Compusul **84d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(84c)** (2,2 g, 9,13 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (2,87 g, 10,93 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,81 g, 10,04 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 3,69 g, 10,04 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84d)** (2,2 g, 60% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 6,49 - 6,41 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

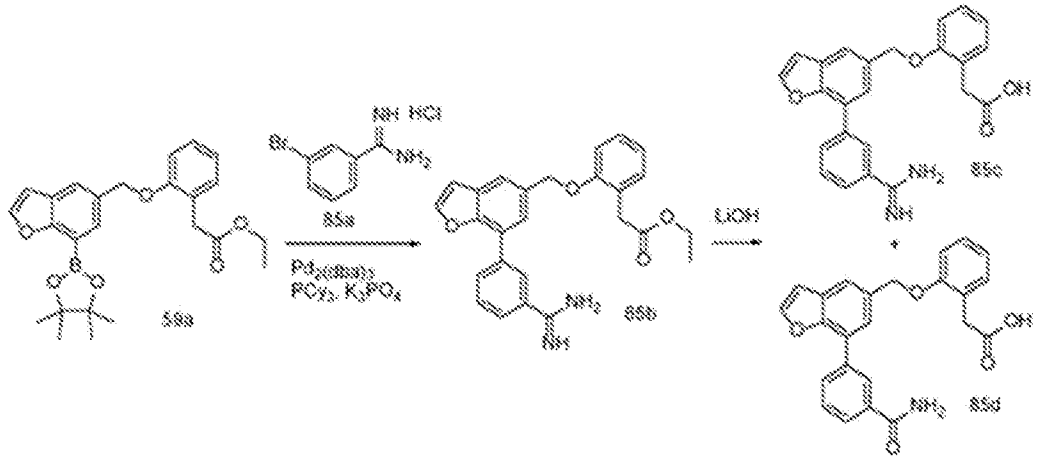
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (84e)

Compusul **84e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84d)** (500 mg, 1,24 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (302 mg, 1,61 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (131 mg, 0,186 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmoli) în apă (3 mL) și încălzind în atmosferă de argon la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84e)** (160 mg, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (84f)

Compusul **84f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84e)** (46 mg, 0,11 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (14 mg, 0,32 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(84f)** (17 mg, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,40 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 4H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 85 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (85c) și acid 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (85d)

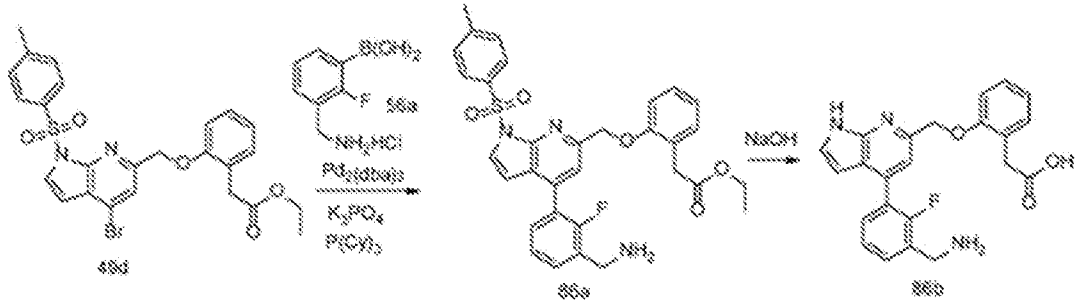
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (85b)

Compusul **85b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg, 0,92 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de 3-bromobenzimidamidă **(85a)** (367 mg, 1,56 mmoli; CAS# 16796-52-4), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,92 mL, 2,75 mmoli), triciclohexilfosfină (77 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(85b)** (120 mg, 31% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (85c) și acid 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (85d)

Compușii **85c și 85d** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(85b)** (120 mg, 0,28 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (35 mg, 0,84 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(85c)** (10 mg, 9% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,45 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 9,19 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,35 - 8,21 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 3H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 435,4 (M+Cl); și acid 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(85d)** (37 mg, 33% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,38 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H, schimbabil cu D_2O, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES$^+$) 402,2 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-) 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 86



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (86b)

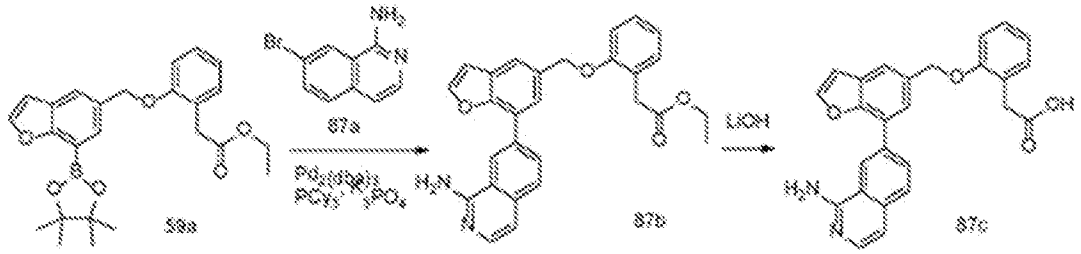
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (86a)

Compusul **86a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(49d)** (0,08 g, 0,15 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (0,045 g, 0,221 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,08 mL, 0,25 mmoli), triciclohexilfosfină (0,01 g, 0,04 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,01 g, 0,02 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(86a)** (0,06 g, 71% randament) sub forma unui solid alb, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (86b)

Compusul **86b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(86a)** (0,06 g, 0,10 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,41 mL, 1,02 mmoli, 2,5 M) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic **(86b)** (0,02 g, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,12; MS (ES+): 406,3 (M+1); MS (ES-): 404,3 (M-1), 440,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,61%.

Schema 87 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (87c)

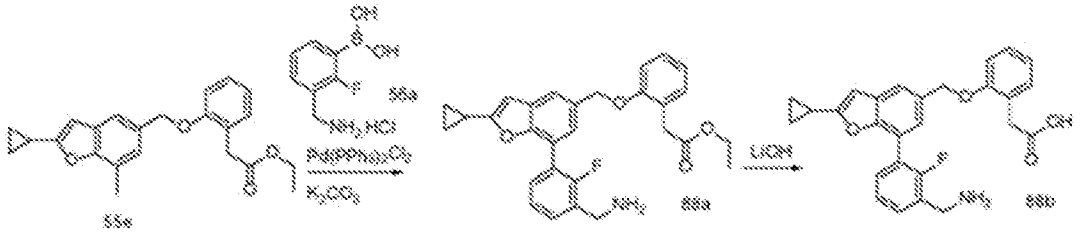
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (87b)

Compusul **87b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg, 0,92 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând 7-bromoizochinolin-1-amină **(87a)** (307 mg, 1,38 mmoli; CAS# 215453-53-5), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3M, 0,52 mL, 1,56 mmoli), triciclohexilfosfină (77 mg, 0,28 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(87b)** (154 mg, 37% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,21 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 9,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 3H); MS (ES+): 453,3 (M+1); (ES-): 487,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (87c)

Compusul **87c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(87b)** (114 mg, 0,25 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (32 mg, 0,76 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(1-aminoizochinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(87c)** (32 mg, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 12,20 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,10 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 9,02 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 425,3 (M+1); (ES-): 423,3 (M-1), 459,3 (M+Cl).

Schema 88 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (88b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (88a)

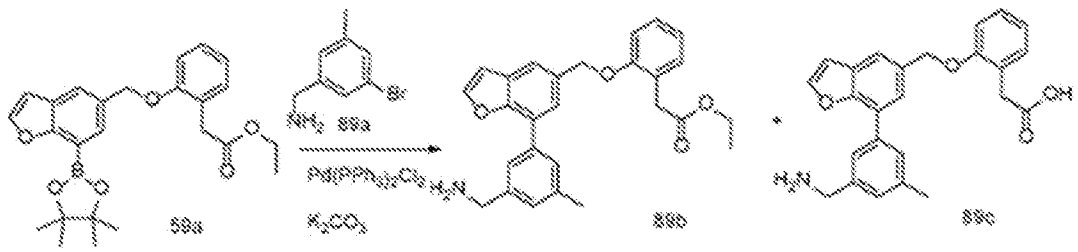
Compusul **88a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(55e)** (500 mg, 1,05 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric clorhidrat **(56a)** (345 mg, 1,68 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (111 mg, 0,16 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (435 mg, 3,15 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%]

urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând 0,1%) HCl) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(88a)** (299 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,73 - 7,57 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,07 - 0,93 (m, 5H), 0,89 - 0,81 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,85; MS (ES+): 474,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (88b)

Compusul **88b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(88a)** (185 mg, 0,39 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (49 mg, 1,17 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(88b)** (135 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 7,73 - 7,59 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 2H), 0,89 - 0,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,64; MS (ES+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ES-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

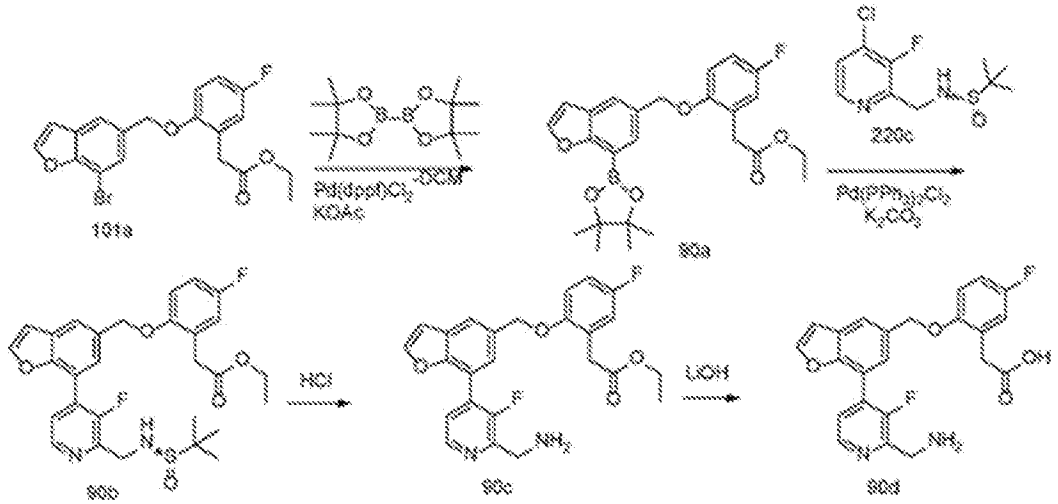
Schema 89 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (89c)

Compusul **89c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (327 mg, 0,75 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând (3-bromo-5-metilfenil)metanamină **(89a)** (150 mg, 0,75 mmoli; CAS# 1177558-42-7), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (79 mg, 0,112 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (311 mg, 2,25 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 13h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând 0,1%) HCl) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(89b)** (83 mg, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(89c)** (18 mg, 6% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,25 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ES-): 400,3 (M-1); 436,3 (M+Cl).

Schema 90 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (90d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (90a)

Compusul **90a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**101a**) (0,2 g, 0,49 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,19 g, 0,74 mmoli), acetat de potasiu (0,10 g, 0,98 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,06 g, 0,07 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(90a)** (0,21 g, 94% randament) sub forma unui ulei alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,08 - 1,04 (m, 3H); MS (ES-): 453,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil (90b)

Compusul **90b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-15-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(90a)** (0,21 g, 0,46 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (0,18 g, 0,69 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,05 g, 0,07 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(90b)** (0,2 g, 78% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 557,2 (M+1); MS (ES-): 555,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (90c)

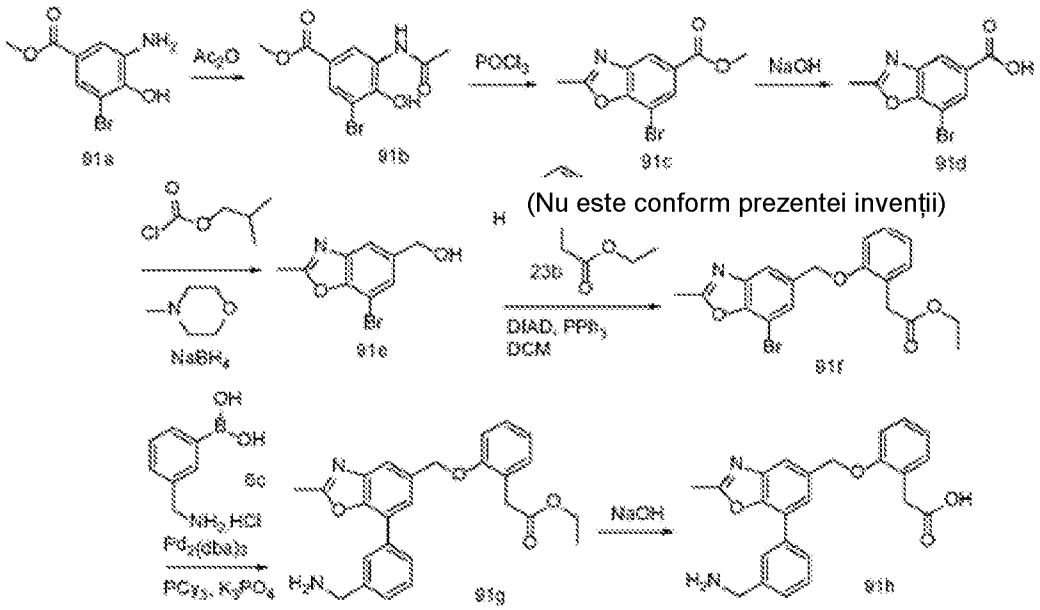
Compusul **90c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 220 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(90b)** (0,2 g, 0,36 mmoli) în metanol (5 mL) utilizând acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 0,27 mL, 1,08 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(90c)** (0,15 g, 92% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 453,2 (M+1); MS (ES-): 451,0 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (90d)

Compusul **90d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(90c)** (0,19 g, 0,42 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,14 g, 3,36 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN

în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(90d)** (0,06 g, 31% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,36, 124,02; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,0 (M-1).

Schema 91



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (91h)

Etapa 1: Prepararea de 3-acetamido-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil (91b)

La o soluție de 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(91a)** (0,3 g, 1,22 mmoli; CAS# 260249-10-3) în THF (5 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (0,14 mL, 1,46 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 3 h, s-a diluat cu apă și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu apă, saramură, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexan în acetat de etil de la 0-70%] pentru a da 3-acetamido-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(91b)** (0,12 g, 34% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES-): 286,1 & 288,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil (91c)

Într-un vas de 50 mL prevăzut cu un condensator și un tub uscat de $CaCl_2$ anhidră s-au adăugat 3-acetamido-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(91b)** (0,28 g, 0,97 mmoli), triclorură de fosforil (1,81 mL, 19,44 mmoli), și $CHCl_3$ (5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 90 °C timp de 40 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (10 mL) și apă rece gheață (10 mL). Amestecul de reacție s-a bazificat la pH 8 cu soluție apoasă de NaOH și s-a extras cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au uscat, s-au filtrat, și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-50%] pentru a da 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil **(91c)** (0,1 g, 38% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); MS (ES+): 270,0 & 272,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilic (91d)

Compusul **91d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilat de metil **(91c)** (0,1 g, 0,37 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (1,48 mL, 3,70 mmoli, 2,5 M) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilic **(91d)** (0,08 g, 79% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES-): 254,1 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol (91e)

Compusul **91e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilic **(91d)** (0,12 g, 0,46 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,06 mL, 0,55 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,07 mL, 0,55 mmoli) și $NaBH_4$ (0,05 g, 1,37 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol **(91e)** (0,08 g, 68% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 242,0 & 244,1 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (91f)

Compusul **91f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol **(91e)** (0,12 g, 0,50 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,17 g, 0,64 mmoli), 2-(2-hidroxifenil) acetat de etil **(23b)** (0,12 g, 0,64 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DIAL), 0,24 g, 0,64 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(91f)** (0,07 g, 32% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 426,1 & 428,1 (M+Na).

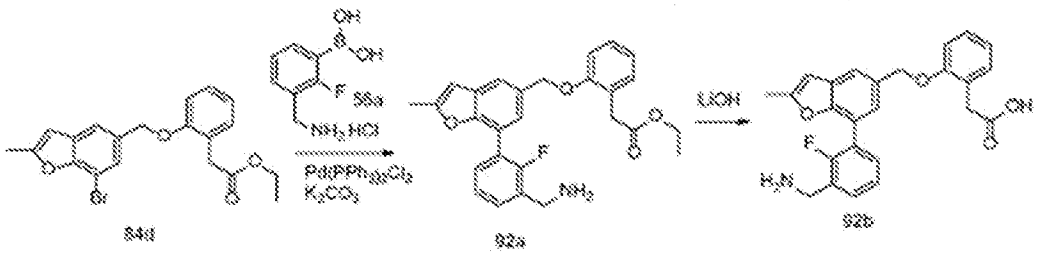
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (91g)

Compusul **91g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(91f)** (0,06 g, 0,15 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,04 g, 0,22 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3 M, 0,19 mL, 0,25 mmoli), triciclohexilfosfină (0,01 g, 0,05 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,01 g, 0,02 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(91g)** (0,02 g, 31% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 431,2 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (91h)

Compusul **91h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(91g)** (0,02 g, 0,05 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,15 mL, 0,37 mmoli, 2,5 M) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(91h)** (0,01 g, 32% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,3 (M-1). Puritate HPLC: 87,37%.

Schema 92 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



84d 92a 92b

Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (92b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (92a)

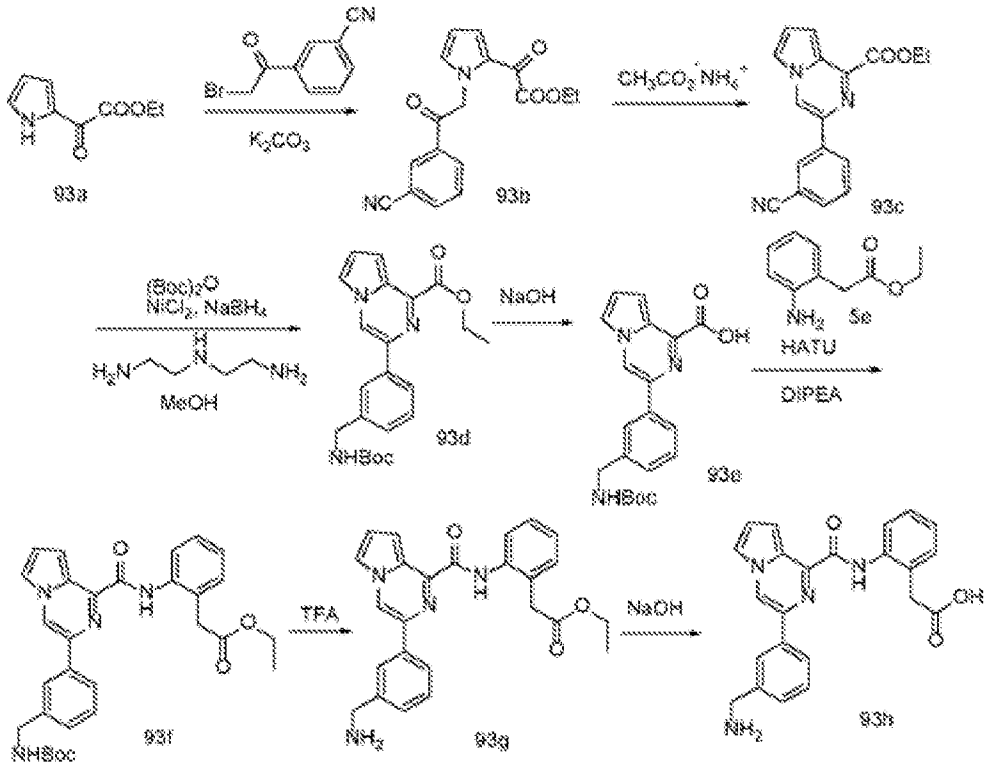
Compusul **92a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84d)** (500 mg, 1,24 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric clorhidrat **(56a)** (331 mg, 1,61 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (131 mg, 0,186 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmoli) în apă (3 mL) și încălzind în atmosferă de argon la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după

prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(92a)** (336 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,30 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,76 - 7,57 (m, 3H), 7,42 *(t, J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,71; MS (ES+): 448,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (92b)

Compusul **92b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(92a)** (256 mg, 0,57 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (72,0 mg, 1,72 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(92b)** (123 mg, 51% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,58 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,76 - 7,58 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,56; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1), 456,3 (M+Cl); puritate HPLC: 100%.

Schema 93 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetic (93h)

Etapa 1: Prepararea de 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirol-2-il)-2-oxoacetat de etil (93b)

La o soluție de 2-oxo-2-(1H-pirol-2-il)acetat de etil **(93a)** (1 g, 5,98 mmoli; CAS# 27472-43-1), 3-(2-bromoacetil)benzonitril (1,608 g, 7,18 mmoli) în acetonitril (20 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,240 g, 8,97 mmoli) și suspensia s-a agitat la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (30 mL), s-a filtrat pe un tampon de Celite, tamponul s-a spălat cu EtOAc (2 x 15 mL) și filtratul s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel

24g, eluând cu EtOAc în hexani 0 la 60%] pentru a da 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirol-2-il)-2-oxoacetat de etil **(93b)** (900 mg, 49% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 3-(3-cianofenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil (93c)

La o soluție de 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirol-2-il)-2-oxoacetat de etil **(93b)** (0,7 g, 2,26 mmoli) în etanol (30 mL) s-a adăugat acetat de amoniu (1,74 g, 22,56 mmoli) și s-a agitat la 90 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a partiționat între apă (100 mL) și EtOAc (80 mL) și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (60 mL) și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24g, eluând cu EtOAc în hexan 0 la 60%] pentru a da 3-(3-cianofenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil **(93c)** (250 mg, 38% randament) sub forma unui solid portocaliu deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 4,1, 2,6 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 292,2 (M+1), 314,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil (93d)

Compusul **93d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 80 din 3-(3-cianofenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil **(93c)** (210 mg, 0,721 mmoli) în metanol (20 mL), THF (5 mL) utilizând BOC-anhidridă (0,251 mL, 1,08 mmoli), clorură de nichel(II) (9 mg, 0,072 mmoli), borohidrură de sodiu (82 mg, 2,16 mmoli) și N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (372 mg, 3,60 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexani 0 la 65%] 3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil **(93d)** (80 mg, 28% randament) sub forma unui solid alb.

Etapa 4: Prepararea de acid 3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilic (93e)

Compusul **93e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilat de etil **(93d)** (75 mg, 0,19 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție apoasă de NaOH (0,759 mL, 0,759 mmoli, 1 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DCM-80 în DCM] acid *3-(3-(((terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilic **(93e)** (40 mg, 57% randament) sub forma unui solid incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,04 - 7,84 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 4,1, 2,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 4,9 Hz, 9H); MS (ES+): 390,3 (M+Na), (ES-): 366,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-(3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil (93f)

Compusul **93f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxilic **(93e)** (34 mg, 0,093 mmoli) în DMF (2 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil (5e) (25 mg, 0,14 mmoli), DIPEA (0,05 mL, 0,278 mmoli) și HATU (53 mg, 0,14 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] 2-(2-(3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil **(93f)** (34 mg, 70% randament) sub forma unui semisolid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,5, 1,8 Hz, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 4,2, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 551,3 (M+Na).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil (93g)

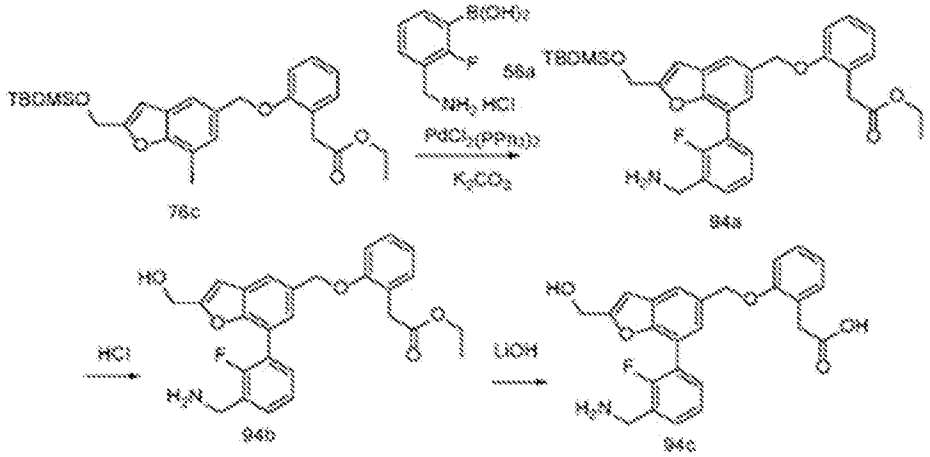
Compusul **93g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(3-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil **(93f)** (30 mg, 0,057 mmoli) în DCM (2 mL) utilizând TFA (0,044 mL, 0,568 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil **(93g)** (25

mg, 103% randament) ca sare de TFA sub forma unui sirop brun. Acesta a fost utilizat în reacția următoare fără altă purificare; MS (ES+): 429,3 (M+1), 451,3 (M+Na).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetic (93h)

Compusul **93h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetat de etil **(93g)** (25 mg, 0,057 mmoli) în THF (5 mL) utilizând o soluție apoasă de NaOH (0,114 mL, 0,228 mmoli, 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirolo[1,2-a]pirazină-1-carboxamido)fenil)acetic **(93h)** (14 mg, 61% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,26 (s, 1H), 8,51 - 8,24 (m, 4H, 3H schimbabil cu D_2O), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,47 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na), (ES-): 399,3 (M-1); puritate HPLC: 97,62%.

Schema 94 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (94c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (94a)

Compusul **94a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76c)** (7,2 g, 12,40 mmoli) în dioxan (50 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (3,82 g, 18,60 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (5,14 g, 37,2 mmoli) în apă (10 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (1,31 g, 1,86 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(94a)** (5,4 g, 75% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,84 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,92 (t, *J*= 7,1, 2,3 Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (94b)

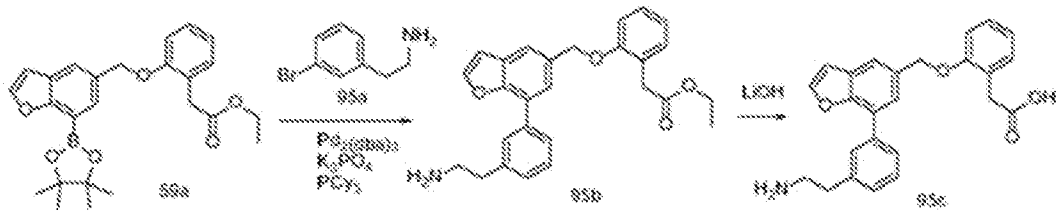
La o soluție de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((*terț*butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(94a)** (700 mg, 1,21 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat HCl (soluție apoasă 2N) (1,82 mL, 3,63 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 12h, s-a concentrat în vid la sec și s-a obținut reziduul. După ce TLC a indicat faptul că reacția este completă, solventul organic s-a îndepărtat, reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 01-00%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(94b)** (173 mg, 31% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H),

7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,22 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,74; MS (ES+): 464,3 (M+1); (ES-): 498,3 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (94c)

Compusul **94c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(94b)** (420 mg, 0,73 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (92 mg, 2,18 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(94c)** (249 mg, 79% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,63 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,75 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,57; MS (ES+): 436,3 (M+1); (ES-): 470,3 (M+Cl).

Schema 95 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (95c)

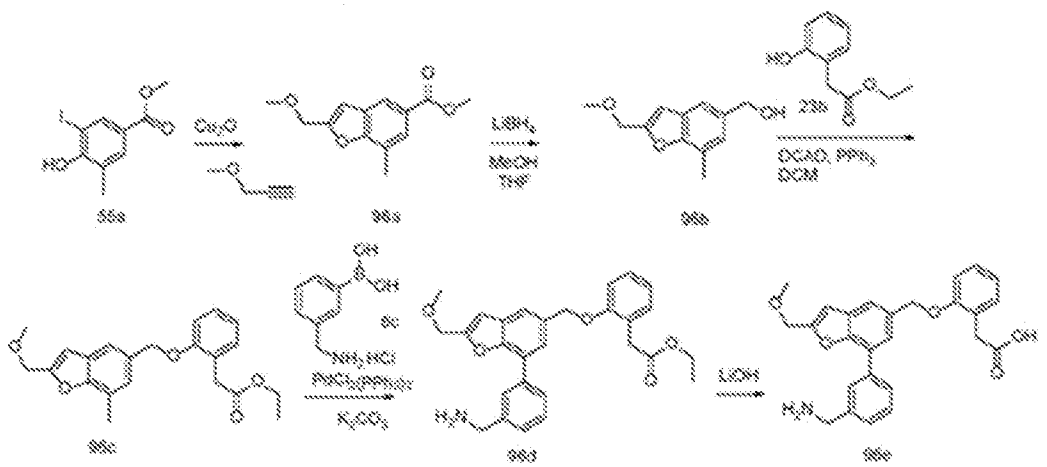
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (95b)

Compusul **95b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (450 mg, 1,03 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând 3-bromofenetilamină **(95a)** (351 mg, 1,75 mmoli; CAS# 58971-11-2), fosfat de tripotasiu (3M, 0,584 mL, 1,75 mmoli), triciclohexilfosfină (87 mg, 0,31 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 120 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(95b)** (252 mg, 57% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 - 7,92 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 464,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (95c)

Compusul **95c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(95b)** (160 mg, 0,37 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (47 mg, 1,12 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(95c)** (82 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,16 - 7,96 (m, 4H, schimbabil cu D_2O), 7,83 - 7,72 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 96 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (96e)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil (96a)

Compusul **96a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (7 g, 17,33 mmoli) în piridină (15 mL) utilizând metil propargil eter (1,22 g, 17,33 mmoli) și oxid de cupru(I) (1,24 g, 8,66 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(96a)** (3,45 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (96b)

Compusul **96b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(96a)** (3,45 g, 9,97 mmoli) în THF (60 mL) utilizând $LiBH_4$ (14,95 mL, 29,9 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (0,96 g, 29,9 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2,94 g, 93% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,02 (t, J= 0,9 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 5,8, 1,1 Hz, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 4H), 3,33 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (96c)

Compusul **96c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2,94 g, 9,24 mmoli) în DCM (180 mL) utilizând trifenilfosfină (2,67 g, 10,17 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,83 g, 10,17 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 3,73 g, 10,17 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96c)** (3,92 g, 88% randament) sub forma unui ulei limpede, care a devenit un solid alb după ce a stat la TC. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (96d)

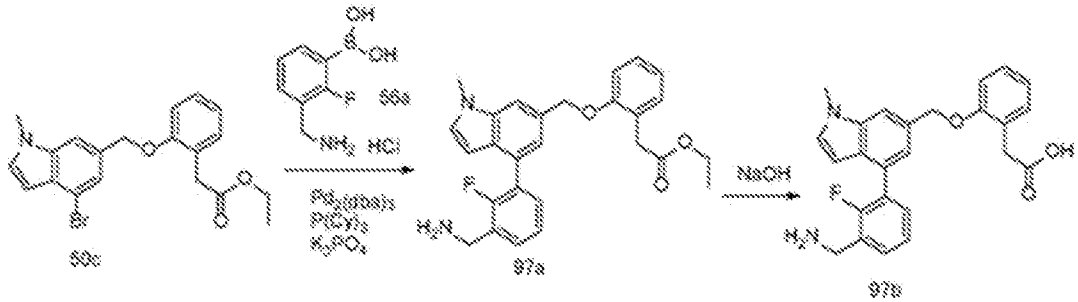
Compusul **96d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96c)** (500 mg, 1,04 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (254 mg, 1,35 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (110 mg, 0,16 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96d)** (262 mg, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H,

schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1); (ES-): 494,3 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (96e)

Compusul **96e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96d)** (152 mg, 0,33 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (42 mg, 0,99 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(96e)** (95 mg, 67% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,53 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-): 430,3 (M-1), 466,3 (M+Cl).

Schema 97



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (97b)

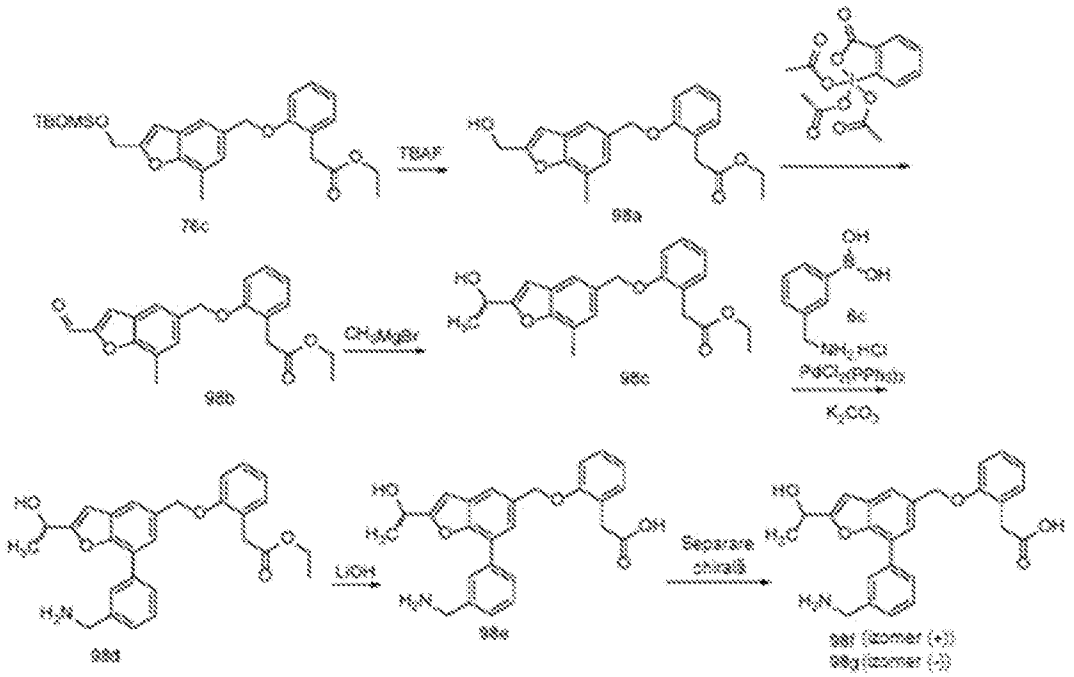
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (97a)

Compusul **97a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50c)** (0,5 g, 1,24 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric clorhidrat **(56a)** (0,38 g, 1,86 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3 M, 0,70 mL, 2,11 mmoli), triciclohexilfosfină (0,11 g, 0,37 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,11 g, 0,12 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu hexan în acetat de etil de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(97a)** (0,26 g, 47% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 7,68 - 7,54 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,88; MS (ES+): 447,3 (M+1); MS (ES-): 481,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,44%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (97b)

Compusul **97b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(97a)** (0,08 g, 0,18 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,57 mL, 1,43 mmoli, 2,5 M) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(97b)** (0,02 g, 21% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,41 (s, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,34 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 419,3 (M+1); MS (ES-): 417,4 (M-1), 453,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 94,07%.

Schema 98 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic racemic (98e), izomer (+) (98f) și izomer (-) (98g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (98a)

Compusul **98a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 76 din 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76c)** (4 g, 6,89 mmoli) în THF (60 mL) utilizând TBAF adăugat (2,25 g, 8,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98a)** (2,5 g, 78% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,54 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,60 (d, *J*= 5,9 Hz, 2H), 4,04 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,09 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 489,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (98b)

La o soluție de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98a)** (500 mg, 1,07 mmoli) în DCM (20 mL) s-a adăugat Periodinan Dess-Martin (546 mg, 1,29 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 3h, s-a diluat cu diclorometan, s-a spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, s-a uscat, s-a filtrat, și s-a evaporat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g)] pentru a da 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (410 mg, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (98c)

La o soluție de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (410 mg, 0,88 mmoli) în THF (20 mL) la -78 °C s-a adăugat bromură de metilmagneziu (1,4M în THF) (0,63 mL, 0,88 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la -78 °C timp de 1h, s-a stins cu soluție saturată de NH_4Cl și s-a extras cu EtOAc (3x). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98c)** (290 mg, 68% randament) sub forma unui semisolid

galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 503,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (98d)

Compusul **98d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98c)** (285 mg, 0,59 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (145 mg, 0,77 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (246 mg, 1,78 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (63 mg, 0,089 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98d)** (156 mg, 57% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,58 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,1, 1,5 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1); (ES-): 494,3 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic racemic (98e)

Compusul **98e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98d)** (92 mg, 0,20 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (25 mg, 0,6 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic racemic **(98e)** (53 mg, 61% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,49 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,05 - 7,90 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,88 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-): 430,4 (M-1), 466,3 (M+Cl).

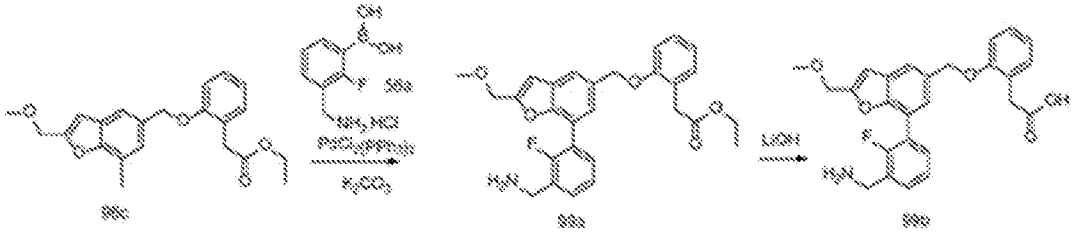
Etapa 6: Prepararea de izomer (+) al acidului 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (98f) și izomer (-) al acidului 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (98g)

Compusul racemic acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(98e)** (30 mg) a fost supus la separare chirală utilizând o coloană chirală (CHIRALPAK IBN), eluând cu Hexan/Etanol/TEA (85/15/0,1) pentru a da:

1. Vârf-1 (17,2 mg) sub forma unei ceruri albe. Această probă din separarea chirală s-a dizolvat în acetonitril și apă și s-a liofilizat la sec pentru a da acid (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(98f)** (9 mg) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 2H), 5,59 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,88 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H); MS (ES+): 432,2 (M+1), MS (ES-): 430,2 (M-1); Puritate enantiomerică: (%ee) = 93,7%; Rotație optică: $[\alpha]_D$ = (+) 28,0 [DMSO/CH_3OH (1:1), 0,05].

2. Vârf-2 (71,3 mg) sub forma unei ceruri galbene. Această probă din separarea chirală s-a dizolvat în acetonitril și apă și s-a liofilizat la sec pentru a da acid (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(98g)** (26 mg); Acesta s-a purificat mai departe prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [EZ-PREP, coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(98g)** (2,1 mg) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,31 (sl, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,68 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,29 - 4,05 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J= 6,6 Hz, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1), MS (ES-): 430,3 (M-1); Puritate enantiomerică: (% ee) = 70,85; Rotație optică: $[\alpha]_D$ = (-) 24,0 [DMSO/CH_3OH (1:1), 0,05].

Schema 99 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (99b)

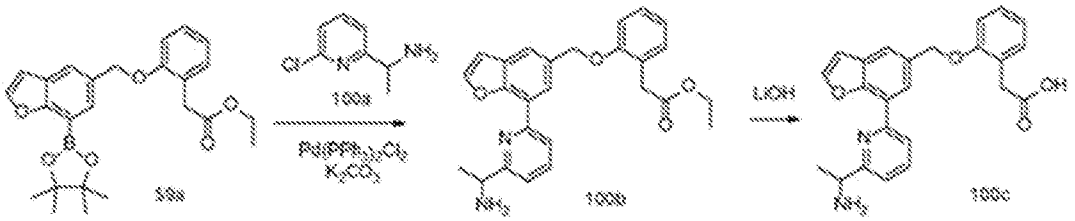
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (99a)

Compusul **99a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96c)** (500 mg, 1,04 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (278 mg, 1,35 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (110 mg, 0,16 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(99a)** (386 mg, 78% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 478,3 (M+1); (ES-): 512,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (99b)

Compusul **99b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(99a)** (120 mg, 0,251 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (32 mg, 0,75 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(99b)** (63 mg, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,60 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,79 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67; MS (ES+): 450,3 (M+1); 472,3 (M+Na); (ES-): 448,3 (M-1), 484,3 (M+Cl).

Schema 100 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (100c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (100b)

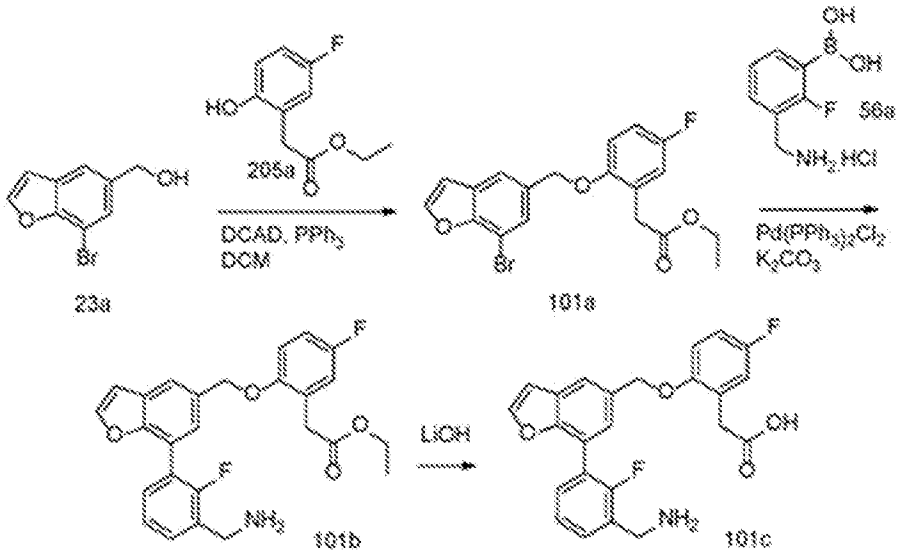
Compusul **100b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (300 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând 1-(6-cloropiridin-2-il)etanamină (**100a**) (108 mg, 0,69 mmoli; CAS# 1060811-97-3), carbonat de potasiu (190 mg, 1,38 mmoli) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (97 mg, 0,14 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 90 min într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în

DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**100b**) (82 mg, 28% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 431,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (100c)

Compusul **100c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**100b**) (82 mg, 0,19 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (24 mg, 0,57 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**100c**) (29 mg, 38% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,53 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 - 4,54 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,62 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Schema 101 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (101c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (101a)

Compusul **101a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (2 g, 8,81 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (3,00 g, 11,45 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (2,27 g, 11,45 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 4,20 g, 11,45 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani de la 0-50%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**101a**) (1,04 g, 29% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES-): 406,9 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5 -fluorofenil)acetat de etil (101b)

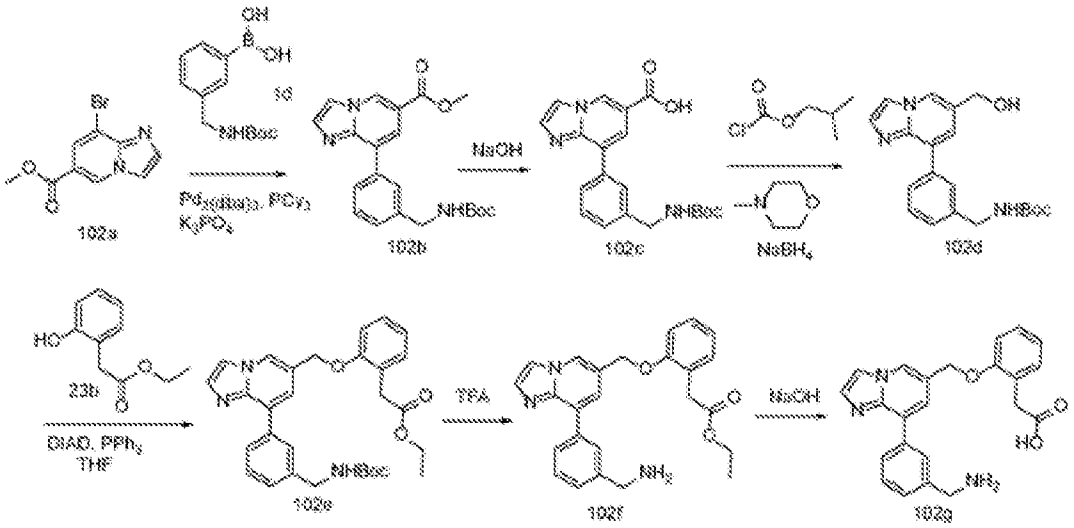
Compusul **101b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**101a**) (0,3 g, 0,74 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,23 g, 1,11 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (0,20 g, 1,47 mmoli) în apă (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,08 g, 0,11 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 90 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**101b**) (0,21 g, 63% randament) sub forma unui solid alb; acesta s-

a purificat apoi prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a furniza compusul **101b** ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,53, 124,00; MS (ES+): 452,9 (M+1); MS (ES-): 450,9 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (101c)

Compusul **101c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**101b**) (0,16 g, 0,35 mmoli) în THF/metanol (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,12 g, 2,84 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (**101c**) (0,08 g, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,40, 124,07; MS (ES+): 424,9 (M+1); MS (ES-): 422,9 (M-1).

Schema 102 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (102g)

Etapa 1: Prepararea de 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilat de metil (102b)

Compusul **102b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 8-bromoimidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilat de metil **(102a)** (1,00 g, 3,92 mmoli; CAS#1234616-08-0) în dioxan (20 mL) utilizând acid 3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenilboric (**1d**) (0,984 g, 3,92 mmoli), fosfat de tripotasiu (2,222 mL, 6,66 mmoli; soluție 3 M) în apă (1 mL), triciclohexilfosfină (0,220 g, 0,784 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,197 g, 0,216 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 12 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexan de la 0-100%] 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilat de metil **(102b)** (1,289 g, 86% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 382,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilic (102c)

Compusul **102c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilat de metil **(102b)** (1,25 g, 3,28 mmoli) în THF (10 mL) și metanol (20 mL) utilizând hidroxid de sodiu (sol. apoasă 2 M) (6,55 mL, 13,11 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-

a]piridină-6-carboxilic **(102e)** (1,06 g, 88% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 9,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 3H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)benzilcarbamat de terț-butil (102d)

Compusul **102d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilic **(102e)** (0,60 g, 1,633 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,215 mL, 1,960 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,257 mL, 1,960 mmoli) și $NaBH_4$ (0,185 g, 4,90 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani de la 0-40%] 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(102d)** (0,443 g, 77% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 354,3 (M+1), 376,3 (M+Na); MS (ES-): 352,3 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (102e)

Compusul **102e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)benzilcarbamat de terț-butil **(102d)** (0,300 g, 0,849 mmoli) în THF (25 mL) utilizând trifenilfosfină (0,289 g, 1,104 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,199 g, 1,104 mmoli) și DIAD) (0,215 mL, 1,104 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-((8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(102e)** (0,328 g, 75% randament) sub forma unui solid galben pal; MS (ES+): 516,4 (M+1), 538,3 (M+Na); MS (ES-): 514,5 (M-1), 550,4 (M+Cl).

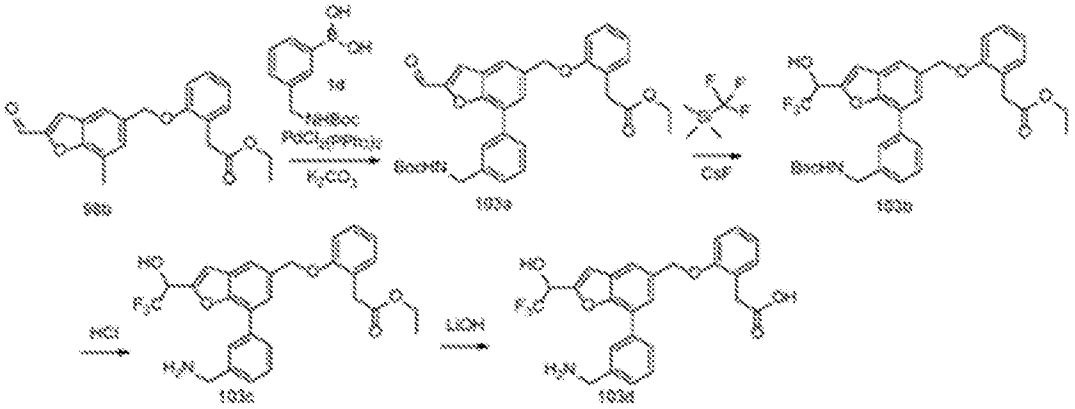
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (102f)

Compusul **102f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(102e)** (0,318 g, 0,617 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,713 mL, 9,25 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(102f)** (0,172 g, 67% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 3H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,89 - 7,76 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); MS (ES-): 450,3 (M+Cl).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic (102g)

Compusul **102g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(102f)** (0,055 g, 0,132 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,265 mL, 0,530 mmoli, soluție apoasă 2 M). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetic **(102g)** (0,023 g, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,01 (s, 1H), 8,66 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,55 - 8,44 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, *J*= 6,1 Hz, 2H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,15 (q, *J*= 5,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl), 773,5 (2M-1); puritate HPLC: 98,95%.

Schema 103 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (103d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (103a)

Compusul **103a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (2,2 g, 4,74 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând acid (3-((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenilboric (**1d**) (1,79 g, 7,11 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (1,965 g, 14,22 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,50 g, 0,71 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**103a**) (1,52 g, 59% randament) sub forma unui semisolid brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+Na); (ES-) 542,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (103b)

Trimetil(trifluorometil)silan (CAS#: 81290-20-2) (283 mg, 1,99 mmoli) și CsF (233 mg, 1,53 mmoli) s-au adăugat la o soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**103a**) (833 mg, 1,53 mmoli) în THF anhidru (20 mL) la temperatura camerei sub Ar și amestecul a fost sonicat timp de 20 min pentru a iniția reacția. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h, după care s-a adăugat soluție apoasă de HCl (1 M, 15 mL) și amestecul s-a agitat timp de încă 15 min. Amestecul s-a extras cu EtOAc, s-a spălat cu soluție saturată de $NaHCO_3$, saramură, s-a uscat și s-a evaporat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu (EtOAc/hexan 7:3)] pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103b)** (312 mg, 33% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 4H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,56 - 5,42 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,90; MS (ES+): 636,3 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (103c)

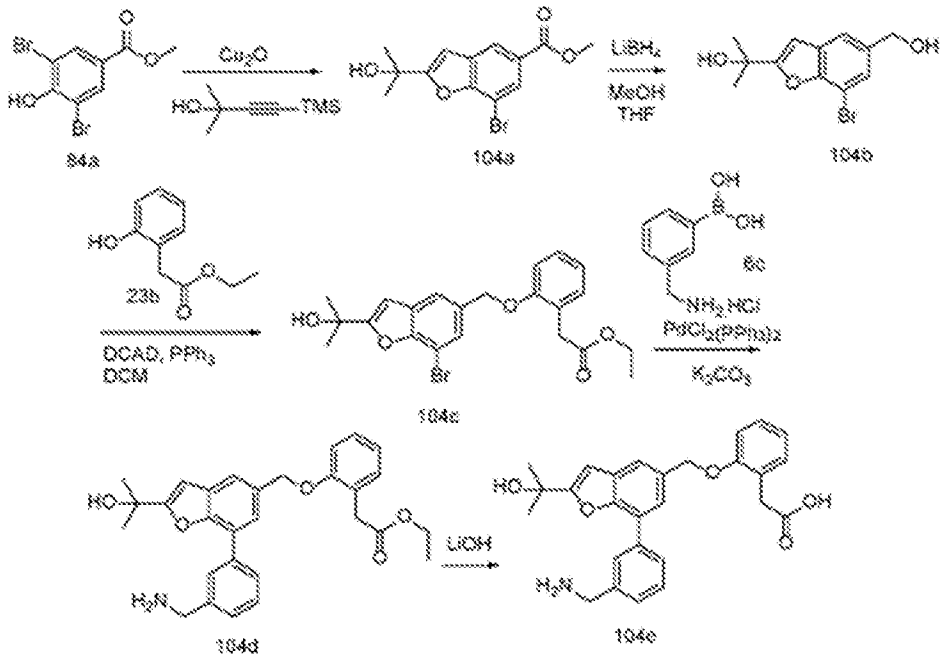
Compusul **103c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 94, din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103b)** (300 mg, 0,49 mmoli) în THF (10 mL) utilizând acid clorhidric (2,45 mL, 4,89 mmoli) și încălzind la 60 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103c)** (109 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,53 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,83; MS (ES+): 514,3 (M+1); (ES-): 512,3 (M+1); 548,3 (M+Cl).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (103d)

Compusul **103d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103c)** (78 mg, 0,15 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (19 mg, 0,46 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(103d)** (39 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,03 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,60 - 5,47 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,81; MS (ES+): 486,3 (M+1); (ES-): 484,3 (M-1), 520,3 (M+Cl).

Schema 104 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (104e)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilat de metil (104a)

Compusul **104a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (7 g, 22,59 mmoli) în piridină (20 mL) utilizând 2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (3,53 g, 22,59 mmoli; CAS#: 5272-33-3) și oxid de cupru(I) (3,23 g, 22,59 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilat de metil **(104a)** (5 g, 71% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 3,89 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). Etapa 2: Prepararea de 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol **(104b)** Compusul **104b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilat de metil **(104a)** (4 g, 12,77 mmoli) în THF (60 mL) utilizând $LiBH_4$ (19,16 mL, 38,3 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (1,23 g, 38,3 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol **(104b)** (2,86 g, 79% randament) sub

forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,28 (t, J = 5,8, 1,1 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (104c)

Compusul **104c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol **(104b)** (2,82 g, 9,89 mmoli) în DCM (180 mL) utilizând trifenilfosfină (2,85 g, 10,88 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,87 g, 10,38 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 3,99 g, 10,88 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(104c)** (1,8 g, 41% randament) sub forma unui ulei limpede, care a devenit un solid alb în stare de repaus; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

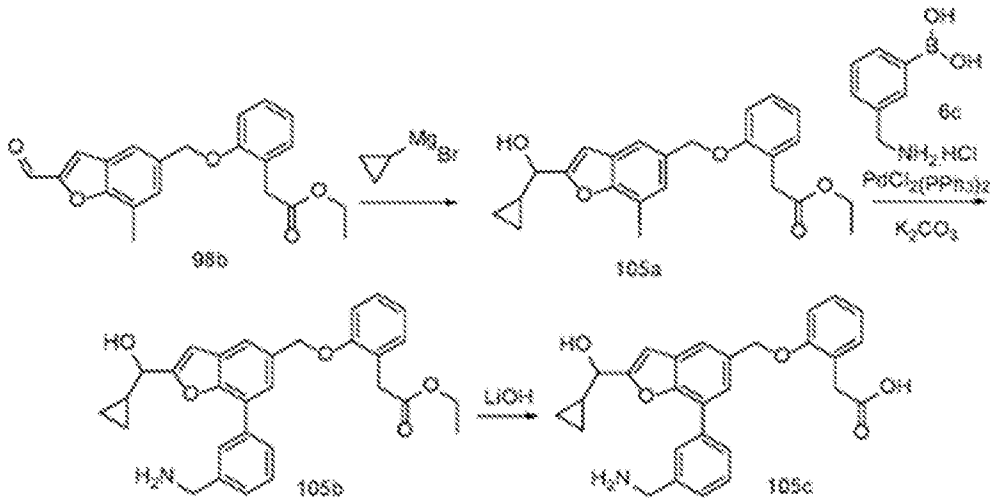
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (104d)

Compusul **104d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(104c)** (700 mg, 1,57 mmoli) în dioxan (25 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (381 mg, 2,03 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (649 mg, 4,69 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (165 mg, 0,24 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(104d)** (585 mg, 79% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,00 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 474,3 (M+1); (ES-): 508,3 (M+Cl)

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (104e)

Compusul **104e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(104d)** (70 mg, 0,15 mmoli) în MeOH/THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (12,41 mg, 0,30 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-80%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(104e)** (20 mg, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,67 (m, 2H), 5,50 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,55 (s, 6H); ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 - 8,13 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); MS (ES+): 446,3 (M+1); (ES-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

Schema 105 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (105c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (105a)

Compusul **105a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 98, din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (500 mg, 1,08 mmoli) în THF (20 mL) utilizând bromură de ciclopropil magneziu (1,0 M în THF, 1,185 mL, 1,185 mmoli) la -78 °C. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(105a)** (227 mg, 42% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,80 (m, 2H), 5,64 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 1H), 1,09 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 0,59 - 0,28 (m, 4H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil) benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (105b)

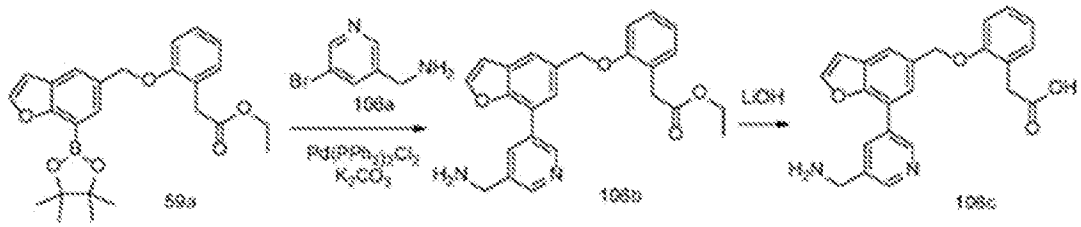
Compusul **105b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(105a)** (227 mg, 0,45 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (109 mg, 0,58 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (47 mg, 0,067 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(105b)** (150 mg, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 3,94 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,32 - 1,16 (m, 1H), 1,00 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,58 - 0,48 (m, 2H), 0,48 - 0,37 (m, 2H); MS (ES+): 486,3 (M+1); (ES$^-$): 484,3 (M-1), 520,4 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (105c)

Compusul **105c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(105b)** (96 mg, 0,20 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (25 mg, 0,6 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(105c)** (50 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,33 - 1,21

(m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,48 - 0,33 (m, 2H); MS (ES+): 458,3 (M+1); 480,3 (M+Na); (ES-): 456,4 (M-1), 492,3 (M+Cl).

Schema 106 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3 -il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (106c)

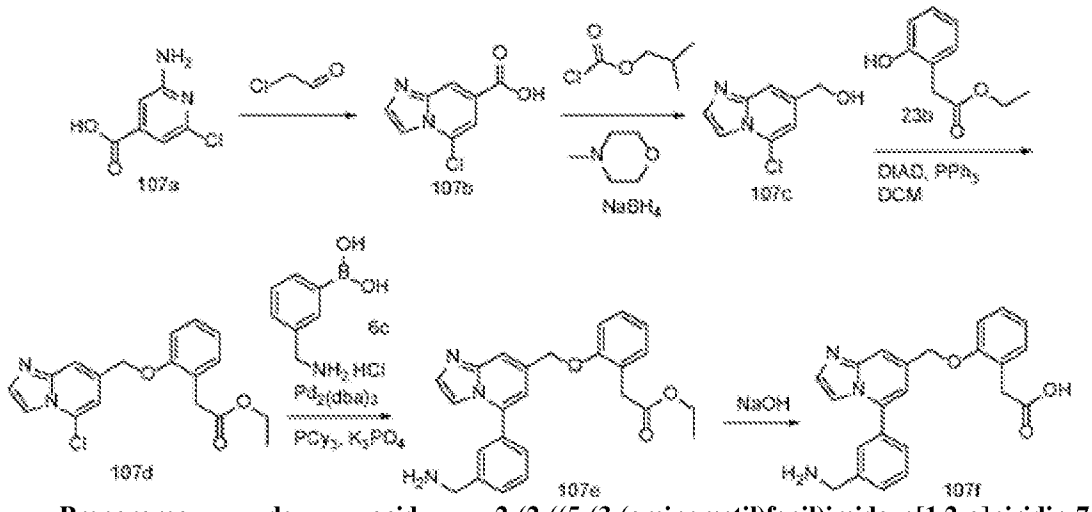
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (106b)

Compusul **106b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (382 mg, 0,88 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (5-bromopiridin-3-il)metanamină **(106a)** (246 mg, 1,31 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (92 mg, 0,13 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (363 mg, 2,63 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 95 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(106b)** (112 mg, 31% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 417,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (106c)

Compusul **106c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(106b)** (112 mg, 0,27 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (34 mg, 0,81 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**106c**) (55 mg, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); 411,2 (M+Na); (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Schema 107 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic (107f)

Etapa 1: Prepararea de acid 5-cloroimidazo[1,2-a]piridină-7-carboxilic (107b)

La o soluție de acid 2-amino-6-cloroizonicotinic **(107a)** (0,5 g, 2,90 mmoli; CAS# 6313-55-9) în EtOH (20 mL) s-a adăugat 2-cloroacetaldehidă (1,47 mL, 11,59 mmoli) și s-a încălzit la reflux peste noapte.

Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] pentru a da acid 5-cloroimidazo[1,2-a]piridină-7-carboxilic **(107b)** (0,45 g, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H); MS (ES+): 197,0 & 199,1 (M+1); MS (ES-): 195,1 & 197,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol (107c)

Compusul **107c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 5-cloroimidazo[1,2-a]piridină-7-carboxilic **(107b)** (0,6 g, 3,05 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,40 mL, 3,66 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (0,48 mL, 3,66 mmoli) și $NaBH_4$ (0,35 g, 9,16 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol **(107c)** (0,3 g, 54% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 5,8, 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 183,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil (107d)

Compusul **107d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol **(107c)** (0,15 g, 0,82 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,28 g, 1,07 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,19 g, 1,07 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DIAD, 0,39 g, 1,07 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(107d)** (0,2 g, 71% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES-): 343,2 (M-1).

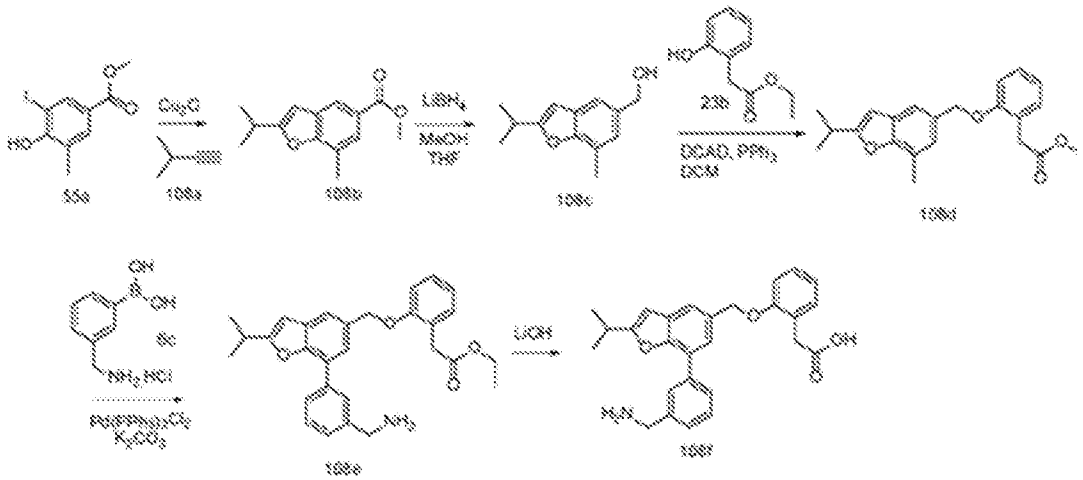
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil (107e)

Compusul **107e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(107d)** (0,15 g, 0,44 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,12 g, 0,65 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție apoasă 3 M, 0,25 mL, 0,74 mmoli), triciclohexilfosfină (0,04 g, 0,13 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,04 g, 0,04 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 120 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(107e)** (0,08 g, 44% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 416,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic (107f)

Compusul **107f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(107e)** 0,07 g, 0,17 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,61 mL, 1,52 mmoli, 2,5 M) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic **(107f)** (0,01 g, 9% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,67 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl). Puritate HPLC: 95,72%.

Schema 108 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (108f)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-carboxilat de metil (108b)

Compusul **108b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (10 g, 24,76 mmoli) în piridină (10 mL) utilizând 3-metilbut-1-ină **(108a)** (1,69 g, 24,76 mmoli; CAS#: 598-23-2) și oxid de cupru(I) (1,77 g, 12,38 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(108b)** (5,77 g, 68% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,86(d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 1,32 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H).

Etapa 2: Prepararea de (7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metanol (108e)

Compusul **108c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(108b)** (4,77 g, 13,86 mmoli) în THF (200 mL) utilizând $LiBH_4$ (13,86 mL, 27,7 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (1,12 mL, 27,7 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metanol **(108c)** (2,7 g, 62% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,16 - 3,00 (m, 1H), 1,30 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (108d)

Compusul **108d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metanol **(108c)** (2,7 g, 8,54 mmoli) în DCM (50 mL) utilizând trifenilfosfină (2,46 g, 9,39 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (23b) (1,69 g, 9,39 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 3,45 g, 9,39 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(108d)** (2,8 g, 69% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 1H), 1,29 (s, 7H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (108e)

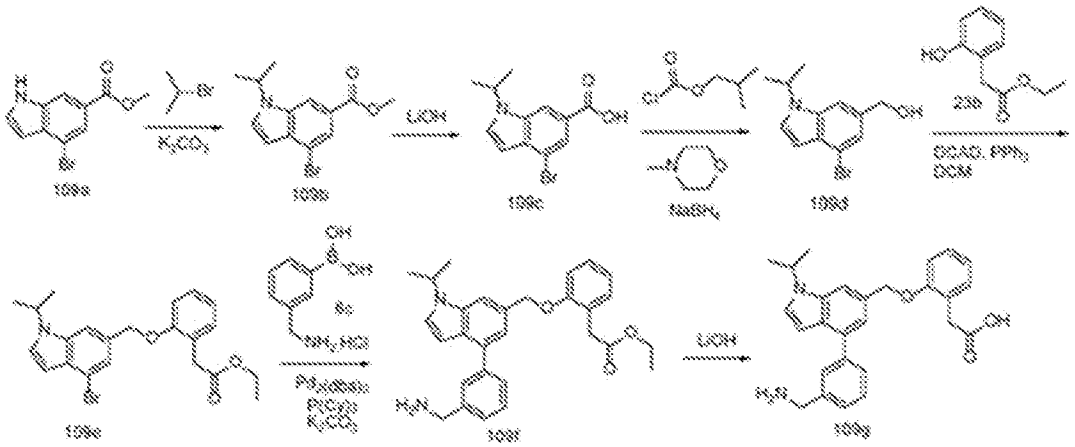
Compusul **108e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(108d)** (850 mg, 1,78 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (433 mg, 2,31 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (737 mg, 5,33 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (187 mg, 0,27 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(108e)** (468 mg, 58% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,97 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,59

- 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J*= 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 1,32 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H), 1,00 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,3 (M+1); (ES-): 492,3 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (108f)

Compusul **108f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(108e)** (225 mg, 0,49 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (62 mg, 1,48 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(108f)** (165 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,89 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 6H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 428,4 (M+1); 464,4 (M+Cl).

Schema 109



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (109g)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilat de metil (109b)

La o soluție de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (1,5 g, 5,90 mmoli; CAS# 882679-96-1) în DMF (10 mL) s-a adăugat 2-bromopropan (1,3 mL, 14,76 mmoli), carbonat de potasiu (2,86 g, 20,66 mmoli) și s-a încălzit la 60 °C timp de 3 zile. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (3x), saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] pentru a da 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109b)** (0,85 g, 49% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,92 (m Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 297,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilic (109c)

Compusul **109c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109b)** (0,8 g, 2,70 mmoli) în THF/MeOH (20 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,68 g, 16,21 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilic **(109c)** (0,7 g, 92% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES-): 282,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol (109d)

Compusul **109d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-carboxilic **(109c)** (0,75 g, 2,66 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,35 mL, 3,19 mmoli) în THF (100 mL), cloroformiat de izobutil (0,42 mL, 3,19 mmoli) și $NaBH_4$ (0,30 g, 7,97 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-100%] (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (0,65 g, 91% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,37 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (109e)

Compusul **109e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (0,65 g, 2,42 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,83 g, 3,15 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,57 g, 3,15 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 1,16 g, 3,15 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-60%] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(109e)** (0,12 g, 12% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES-): 428,3 & 430,2 (M-1).

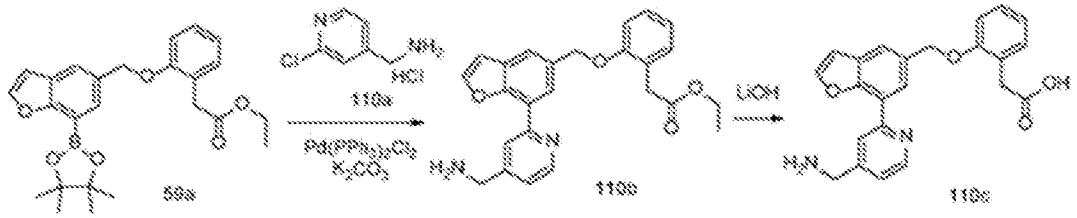
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (109f)

Compusul **109f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(109e)** (0,3 g, 0,70 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,2 g, 1,05 mmoli), K_2CO_3 (0,29 g, 2,09 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,07 g, 0,11 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 4 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**109f**) (0,25 g, 79% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 3H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,5 (M+1); MS (ES-): 491,6 (M+Cl). Puritate HPLC: 97,55%.

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (109g)

Compusul **109g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (1091) (0,04 g, 0,09 mmoli) în THF/MeOH (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,02 g, 0,53 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(109g)** (0,02 g, 56% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,33 (s, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES-): 427,5 (M-1).

Schema 110 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (110c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (110b)

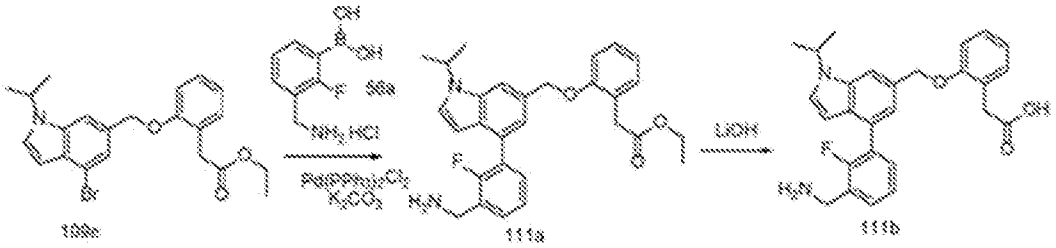
Compusul **110b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (330 mg, 0,76 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de (2-cloropiridin-4-il)metanamină **(110a)** (203 mg, 1,14 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (80 mg, 0,11 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (314 mg, 2,27 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetat de etil (**110b**) (220 mg, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); (ES-): 451,4 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (110c)

Compusul **110c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**110b**) (133 mg, 0,32 mmoli) în MeOH/THF (20 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (27 mg, 0,64 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**110c**) (72 mg, 58% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); (ES-): 387,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).

Schema 111



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (111b)

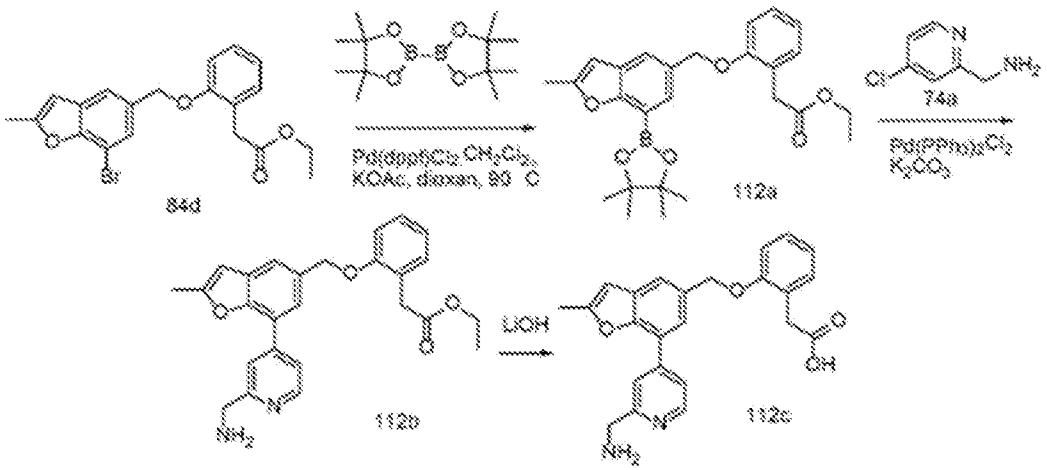
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (111a)

Compusul **111a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(109e)** (0,4 g, 0,93 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (0,29 g, 1,39 mmoli), K_2CO_3 (0,39 g, 2,79 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,10 g, 0,14 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(111a)** (0,31 g, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,90; MS (ES+): 475,4 (M+1); MS (ES-): 509,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 91,15%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (111b)

Compusul **111b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(111a)** (0,15 g, 0,32 mmoli) în THF/MeOH (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,066 g, 1,58 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (**111b**) (0,03 g, 23% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,46 (s, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,84; MS (ES+): 447,3 (M+1); MS (ES-): 445,4 (M-1), 481,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 90,91%.

Schema 112 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (112c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (112a)

Compusul **112a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(84d)** (5 g, 12,40 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (4,72 g, 18,60 mmoli, CAS#: 73183-34-3), acetat de potasiu (3,65 g, 37,2 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1,01 g, 1,240 mmoli) în dioxan anhidru (100 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(112a)** (5,2 g, 93% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,00 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

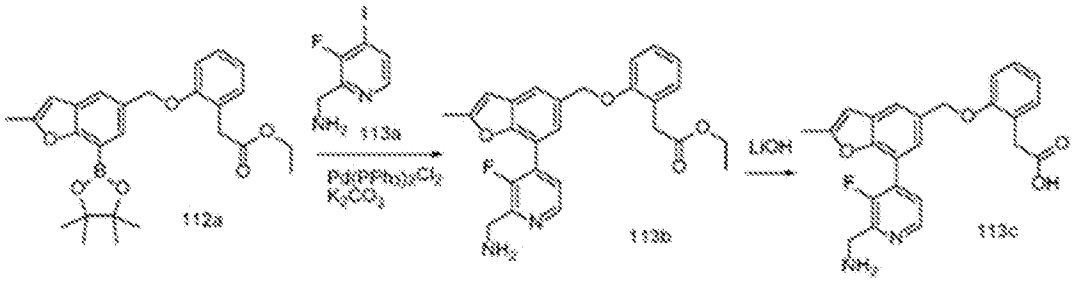
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (112b)

Compusul **112b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(112a)** (1,5 g, 3,33 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,71 g, 5,00 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,35 g, 0,500 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1,38 g, 9,99 mmoli) în apă (5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(112b)** (616 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,09 - 8,03 (m, 1H), 7,96 (dd, J= 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 3,95 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,00 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,3 (M+1); (ES-): 465,4 (M+Cl)

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (112c)

Compusul **112c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(112b)** (332 mg, 0,77 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (65 mg, 1,54 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(112c)** (278 mg, 90% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1); (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Schema 113 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (113c)

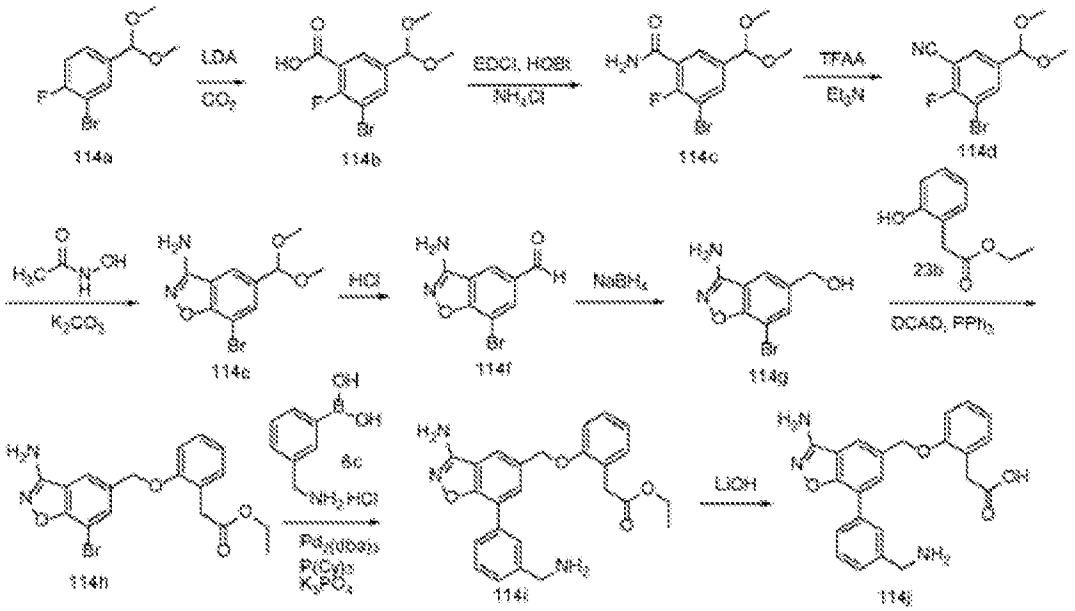
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (113b)

Compusul **113b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(112a)** (500 mg, 1,11 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (200 mg, 0,79 mmoli; CAS# 1805589-86-9), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (83 mg, 0,12 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (329 mg, 2,38 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 1 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(113b)** (170 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,78 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,93 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,45 (s, 4H), 1,00 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,74; MS (ES+): 449,3 (M+1); (ES-): 483,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (113c)

Compusul **113c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il) metoxi)fenil)acetat de etil **(113b)** (112 mg, 0,25 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (21 mg, 0,50 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(113c)** (67 mg, 64% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,69 - 8,54 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,45 - 4,28 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (s, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 128,55; MS (ES+): 421,3 (M+1); (ES-): 455,3 (M+Cl).

Schema 114 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (114j)

Etapa 1: Prepararea de acid 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoic (114b)

La o soluție de diizopropilamidă de litiu (7,23 mL, 14,45 mmoli) în THF (30 mL) răcită la -78 °C s-a adăugat o soluție de 2-bromo-4-(dimetoximetil)-1-fluorobenzen **(114a)** (3 g, 12,04 mmoli; CAS # 81358-65-8) în THF (10 mL) și s-a agitat la -78 °C timp de 25 min. Amestecul de reacție s-a stins cu gheață uscată și s-a agitat la -78 °C timp de 1 h și s-a lăsat să se încălzească la TC în decursul unei perioade de 0,5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (50 mL), acetat de etil (100 mL) și s-a acidificat cu HCl 4 N la pH 4. Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (75 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură (75 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da acid 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoic **(114b)** (2,56 g, 73% randament) sub forma unui solid galben care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES-): 291,1 & 293,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamidă (114c)

La o suspensie de acid 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoic **(114b)** (2,4 g, 8,19 mmoli), clorură de amoniu (1,314 g, 24,57 mmoli), și 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,111 g, 0,819 mmoli) în DMF (35 mL) s-a adăugat clorhidrat de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamină (2,355 g, 12,28 mmoli), N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (2,85 mL, 16,38 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (150 mL), s-a spălat cu apă (2 x 75 mL), saramură (75 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] pentru a da 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamidă **(114c)** (435 mg, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,27 (d, J= 0,7 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 108,83; MS (ES-): 326,1 & 328,1 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitril (114d)

La o soluție de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamidă **(114c)** (418 mg, 1,431 mmoli) și trietilamină (0,598 mL, 4,29 mmoli) în DCM (20 mL) răcită la 0°C s-a adăugat prin picurare anhidridă 2,2,2-trifluoroacetică (0,298 mL, 2,147 mmoli) și s-a agitat la 0 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu diclorometan (75 mL), s-a spălat cu $NaHCO_3$ 1 N (50 mL), saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] pentru a da 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitril **(114d)** (366 mg, 93%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J= 6,7, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J= 5,8, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,28 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-$d6$) δ -103,08.

Etapa 4: Prepararea de 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină (114e)

La o soluție de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitril **(114d)** (350 mg, 1,277 mmoli) în DMF (12 mL) s-a adăugat N-hidroxiacetamidă (288 mg, 3,83 mmoli), carbonat de potasiu (529 mg, 3,83 mmoli) și s-a încălzit la 90 °C timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a diluat cu acetat de etil

(100 mL) și s-a spălat cu apă (50 mL). Faza apoasă s-a extras cu acetat de etil (50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] pentru a da 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină **(114e)** (162 mg, 44%) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,26 (s, 6H); MS (ES-): 321,1 (M + Cl).

Etapa 5: Prepararea de 3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-carbaldehidă (114f)

La o soluție de 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-3-amină **(114e)** (155 mg, 0,540 mmoli) în THF (4 mL) s-a adăugat acid clorhidric concentrat (0,112 mL, 1,350 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 6 h. S-a adăugat o cantitate suplimentară de HCl concentrat (0,25 mL) și reacția s-a continuat cu agitare la TC timp de 24 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (100 mL), s-a spălat cu $NaHCO_3$ 1 N (40 mL), saramură (40 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da 3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-carbaldehidă **(114f)** (137 mg) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H); MS (ES-): 239,1 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de (3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metanol (114g)

La o soluție de 3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-carbaldehidă **(114f)** (135 mg, 0,560 mmoli) în THF (15 mL) răcită la 0^{o}C s-a adăugat borohidrură de sodiu (42,4 mg, 1,120 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 21 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (100 mL), s-a spălat cu apă (40 mL), saramură (40 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 0:1)] pentru a da (3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metanol **(114g)** (101 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,4 Hz, 2H); MS (ES-): 241,2 (M-1).

Etapa 7: Prepararea de 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (114h)

Compusul **114h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 (3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metanol **(114g)** (95 mg, 0,39 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând trifenilfosfină (154 mg, 0,59 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (176 mg, 0,98 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 215 mg, 0,59 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(114h)** (189 mg) sub forma unui solid alb; MS (ES-): 439,2 (M+Cl).

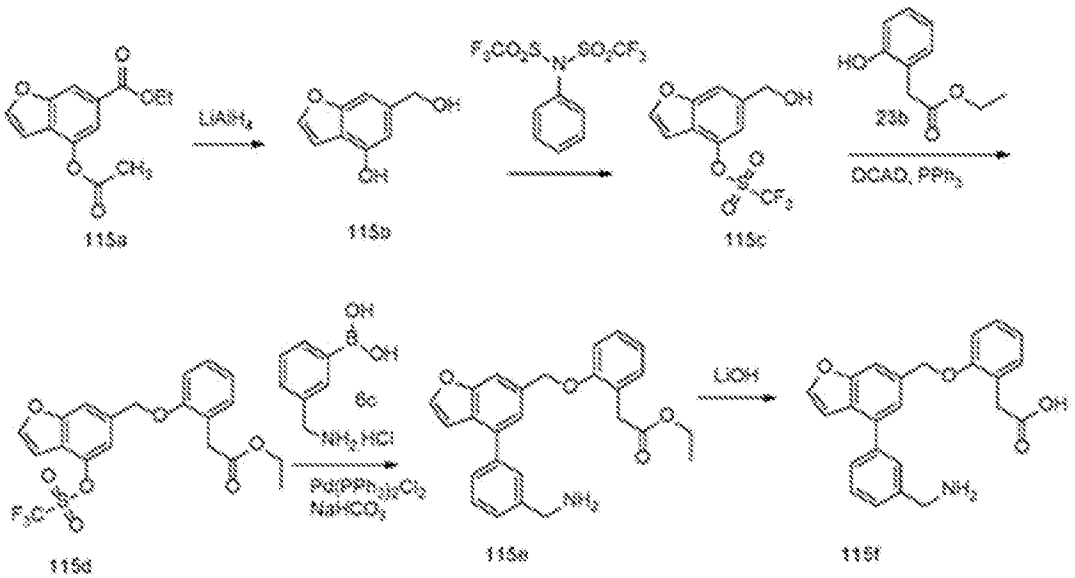
Etapa 8: Prepararea de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (114i)

Compusul **114i** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(114h)** (100 mg, 0,25 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (69 mg, 0,37 mmoli), triciclohexilfosfină (41,5 mg, 0,148 mmoli), o soluție de fosfat de tripotasiu (0,14 mL, 0,42 mmoli, 3 M), apă (0,1 mL) și $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar într-un cuptor cu microunde la 125 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(114i)** (5 mg, 5% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 432,3 (M+1) & 454,3 (M+Na).

Etapa 9: Prepararea de acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (114j)

Compusul **114j** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(114i)** (5 mg, 0,012 mmoli) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (5 mg, 0,12 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 1:2)] acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(114j)** (3 mg, 64%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 404,2 (M+1); puritate HPLC: 91,21%.

Schema 115 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (115f)

Etapa 1: Prepararea de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (115b)

La o soluție de 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilat de etil **(115a)** (2 g, 8,06 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Yang, Xinye și colab.; în WO2017036404 (A1)-2017-03-09) în THF (30 mL) răcită la 0°C s-a adăugat hidrură de litiu aluminiu (0,612 g, 16,11 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 24 h. Amestecul de reacție s-a stins cu atenție cu soluție apoasă 20% de Na_2SO_4 (20 mL), apă (100 mL) și s-a extras cu acetat de etil (150 și 100 mL). Stratul organic combinat s-a spălat cu apă (100 mL), saramură (100 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] pentru a da 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol **(115b)** (883 mg, 67% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 7,76 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,96 (p, J= 0,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 5,17 (sl 1H), 4,49 (sl 2H); MS (ES-): 163,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-il trifluorometansulfonat (115c)

La o soluție de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol **(115b)** (860 mg, 5,24 mmoli) în DMF (20 mL) s-a adăugat 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (1910 mg, 5,24 mmoli), trietilamină (1,460 mL, 10,48 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 14 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (150 mL), s-a spălat cu apă (2 x 60 mL), saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] pentru a da 6-(hidroximetil)benzofuran-4-il trifluorometansulfonat **(115c)** (1,239 g, 80% randament) sub forma unui ulei brun deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,71 (p, J= 0,9 Hz, 1H), 7,36 (sl 1H), 7,02 (dd, J= 2,3, 0,9 Hz, 1H), 5,58 - 5,47 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -72,88; MS (ES-): 331,1 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (115d)

Compusul **115d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 6-(hidroximetil)benzofuran-4-il trifluorometansulfonat **(115c)** (1,18 g, 3,98 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (1,567 g, 5,98 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,077 g, 5,98 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 2,194 g, 5,98 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 5:1)] 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(115d)** (1,624 g, 89% randament) sub forma unei gume brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,23 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,00 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,07 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d6) δ -72,74; (ES+): 481,2 (M+Na).

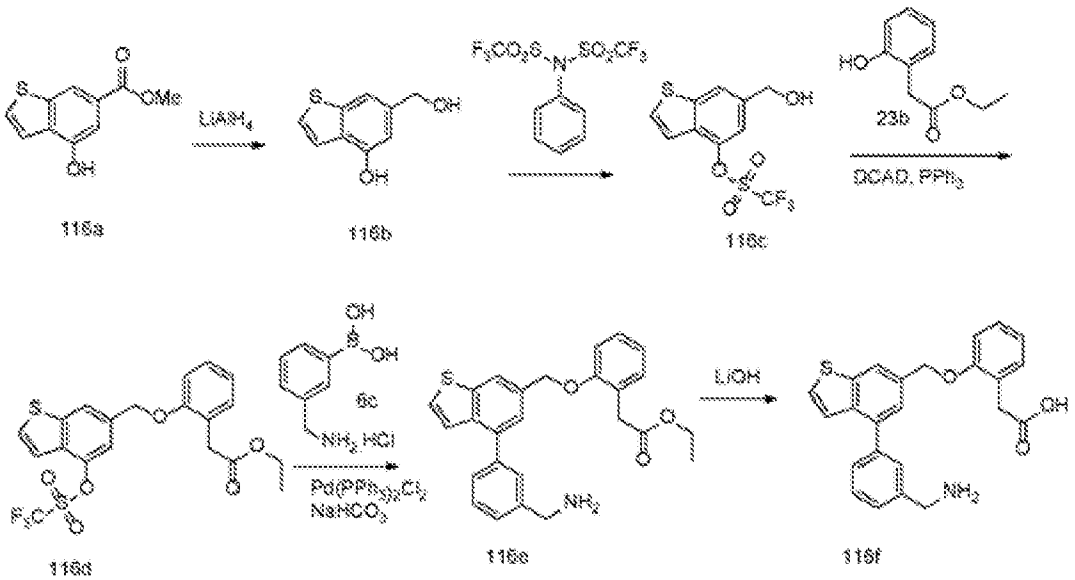
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (115e)

Compusul **115e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**115d**) (500 mg, 1,091 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (307 mg, 1,636 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (275 mg, 3,27 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230 mg, 0,327 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(115e)** (295 mg, 65% randament) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,56 - 7,33 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,95 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (115f)

Compusul **115f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(115e)** (200 mg, 0,48 mmoli) în THF (10 mL) și MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (124 mg, 2,89 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(115f)** (125 mg, randament: 67%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,48 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,39 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1), 410,3 (M+Na); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,2 (M + Cl); puritate HPLC: 99,26%.

Schema 116 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (116f)

Etapa 1: Prepararea de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (116b)

Compusul **116b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 115 din 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilat de metil **(116a)** (950 mg, 4,56 mmoli; CAS# 314725-14-9) în THF (15 utilizând hidrură de litiu aluminiu (260 mg, 6,84 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol **(116b)** (545 mg, 66% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,50 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 6,72 - 6,70 (m, 1H), 5,20 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H); MS (ES+): 181,05 (M+1), 203,05 (M+Na); MS (ES-): 179,10 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il trifluorometansulfonat (116c)

Compusul **116c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 116 din 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol **(116b)** (535 mg, 2,97 mmoli) în DMF (12 mL) utilizând 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (1082 mg, 2,97 mmoli) și trietilamină (0,828 mL, 5,94

mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il trifluorometansulfonat **(116c)** (720 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (m, 1H), 7,99 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,06; MS (ES+): MS (ES-): 311,10 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (116d)

Compusul **116d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il trifluorometansulfonat **(116c)** (110 mg, 0,352 mmoli) în DCM (4 mL) utilizând trifenilfosfină (139 mg, 0,53 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (95 mg, 0,53 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 194 mg, 0,53 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(116d)** (115 mg, 69% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{1}9F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -72,96; MS (ES+): 497,1 (M+Na); MS (ES-): 473,1 (M-1).

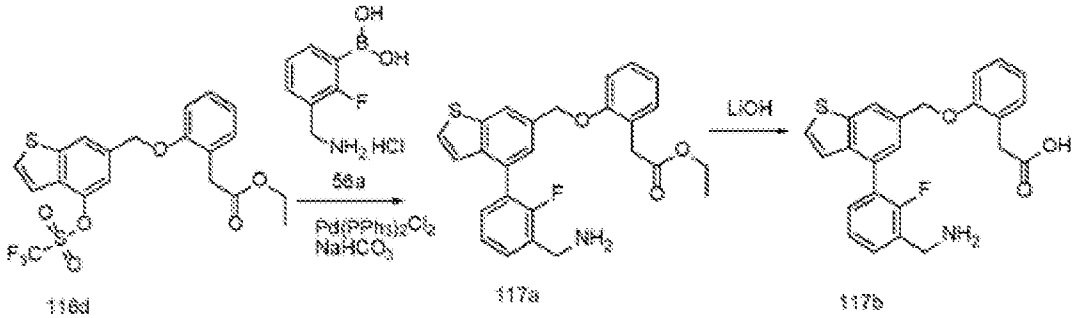
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (116e)

Compusul **116e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(116d)** (172 mg, 0,363 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (102 mg, 0,544 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (91 mg, 1,088 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (76 mg, 0,109 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 95 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(116e)** (38 mg, 24% randament) sub forma unei gume incolore; MS (ES+): 432,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (116f)

Compusul **116f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**116e**) (35 mg, 0,081 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (21 mg, 0,49 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (**116f**) (24 mg, 74% randament) sub forma unui solid albicios ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,61 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,99 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,83 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,45 (s, 2H); MS (ES+): 404,3 (M+1), 426,3 (M+Na); MS (ES-): 402,3 (M-1); puritate HPLC: 90,05%.

Schema 117 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



116d 117a 117b

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (117b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (117a)

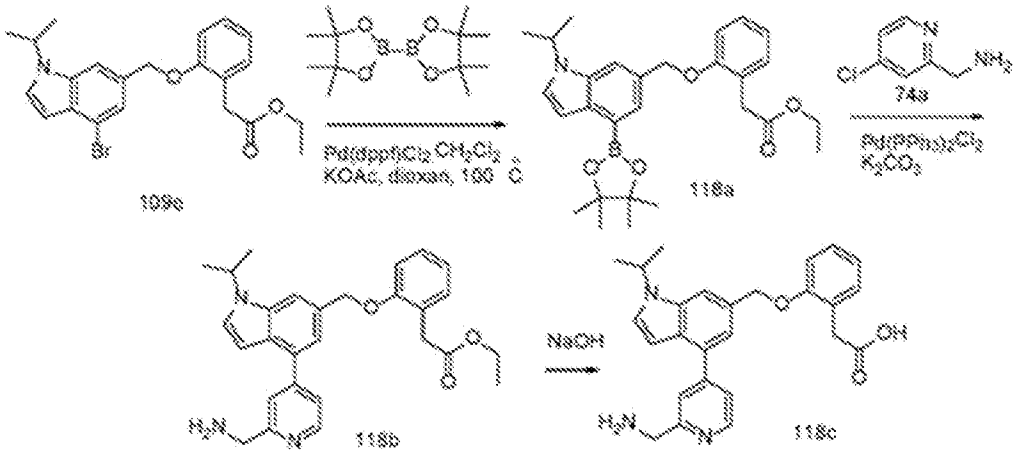
Compusul **117a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(116d)** (300 mg, 0,632 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (195 mg, 0,95 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (159 mg, 1,9 mmoli) în apă (0,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (133 mg,

0,19 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(117a)** (225 mg, 79% randament) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,80 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,59 (td, *J*= 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 4H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,29; MS (ES+): 450,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (117b)

Compusul **117b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(117a)** (200 mg, 0,445 mmoli) în THF (10 mL) și MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (114 mg, 2,67 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(117b)** (91 mg, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 7,69 (td, *J*= 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (td, *J*= 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,48; MS (ES+): 422,1 (M+1); puritate HPLC: 99,60%; Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}FNO_3S$,1.0 HCl,1,0 H_2O: C, 60,56; H, 4,87; N, 2,94; Cl, 7,45; Găsit: C, 60,69; H, 4,66; N, 2,95; Cl, 7,22.

Schema 118



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (118c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (118a)

Compusul **118a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(109e)** (0,9 g, 2,09 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,80 g, 3,14 mmoli, CAS#: 73183-34-3), acetat de potasiu (0,62 g, 6,27 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,26 g, 0,31 mmoli) în dioxan anhidru (30 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH 9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(118a)** (0,6 g, 60% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 2,0 Hz, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 479,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (118b)

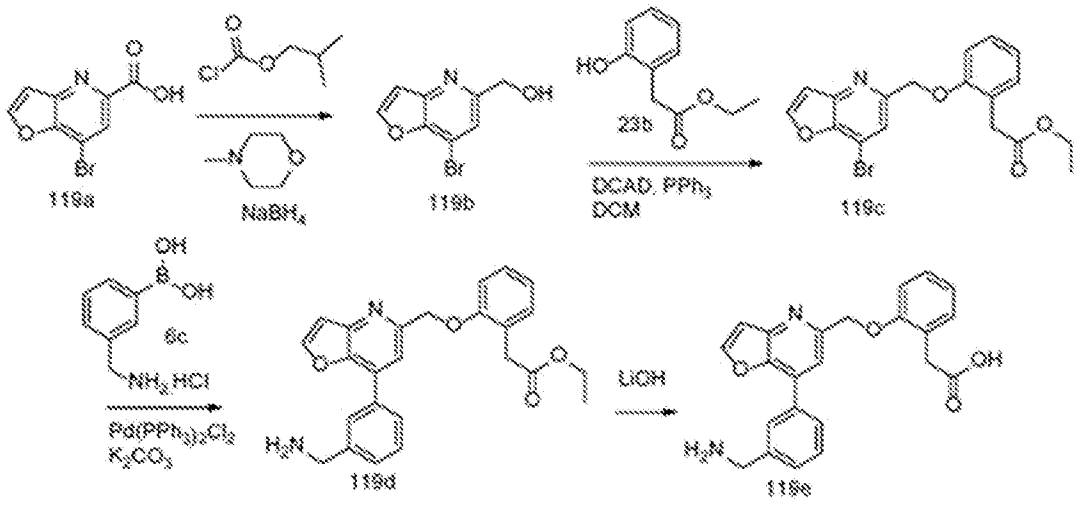
Compusul **118b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(118a)** (0,6 g, 1,26 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,216 mL,

1,885 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,13 g, 0,19 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,43 g, 3,14 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(118b)** (0,3 g, 52% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,92 - 4,77 (m, 1H), 4,30 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,5 (M+1); MS (ES-): 492,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 96,70%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (118c)

Compusul **118c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(118b)** (0,15 g, 0,33 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,07 g, 1,64 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(118c)** (0,04 g, 27% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 430,5 (M+1); MS (ES-): 428,5 (M-1), 464,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 96,70%.

Schema 119 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (119e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol (119b)

Compusul **119b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromofuro[3,2-b]piridină-5-carboxilic **(119a)** (800 mg, 3,31 mmoli, achiziționat de la PharmaBlock, PB95208) utilizând N-metilmorfolină (0,44 mL, 3,97 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,52 mL, 3,97 mmoli) și $NaBH_4$ (375 mg, 9,92 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol (119b) (580 mg, 77% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); MS (ES-): 226,0, 227,0 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (119c)

Compusul 119c s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol **(119b)** (380 mg, 1,67 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (481 mg, 1,83 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (23b) (330 mg, 1,83 mmoli) și di-(4-

clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 673 mg, 1,83 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(119c)** (450 mg, 69% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 7,07 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 412,1, 414,1 (M+Na).

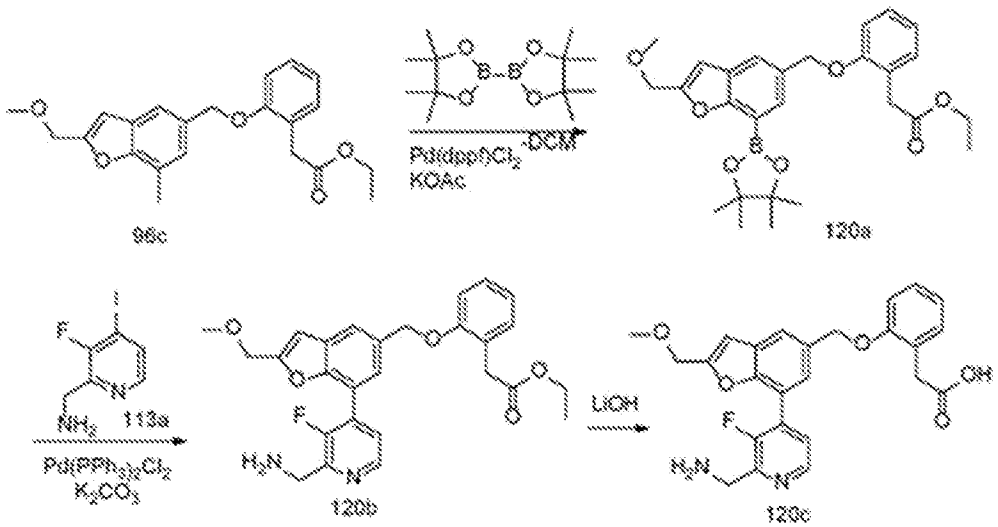
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (119d)

Compusul **119d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(119c)** (110 mg, 0,28 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (79 mg, 0,42 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (39,6 mg, 0,056 mmoli) și K_2CO_3 (117 mg, 0,85 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(119d)** (95 mg, 81% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,13 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,2 (M+1); (ES-): 415,3 (M-1); 451,2 (M+Cl).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (119e)

Compusul **119e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**119d**) (60 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (15 mg, 0,36 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (119e) (36 mg, 64% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,34 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,14 (s, 1H), 8,06 (dt, *J*= 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 3H), 7,08 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J*= 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,16 (q, *J*= 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); (ES-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl).

Schema 120 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (120c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (120a)

Compusul **120a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(96c)** (3 g, 6,25 mmoli), utilizând

bis(pinacolato)dibor (2,38 g, 9,37 mmoli), acetat de potasiu (1,84 g, 18,74 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,77 g, 0,94 mmoli) în dioxan anhidru (30 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(120a)** (1,8 g, 60% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 6,92 - 6,90 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,04 - 3,98 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 - 1,01 (m, 3H); MS (ES+): 503,4 (M+Na).

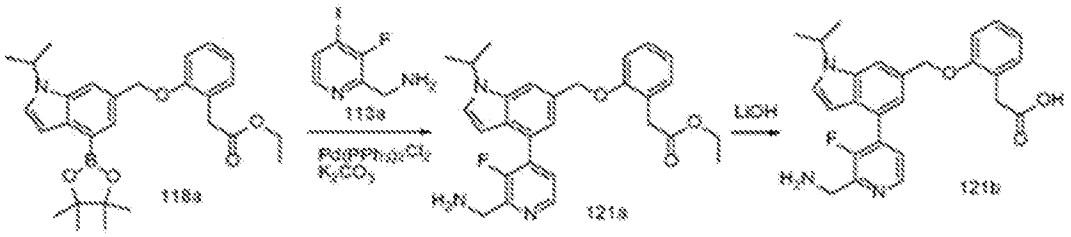
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (120b)

Compusul **120b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(120a)** (1334 mg, 2,78 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** 500 mg, 1,99 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (209 mg, 0,30 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (823 mg, 5,95 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(120b)** (455 mg, 48% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, *J*= 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (339 MHz, DMSO) δ -128,76; MS (ES+): 479,2 (M+1); 501,2 (M+Na); (ES-): 477,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (120c)

Compusul **120c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(120b)** (255 mg, 0,53 mmoli) în MeOH/THF (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (56 mg, 1,33 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(120c)** (140 mg, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,63 (dd, *J*= 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (339 MHz, DMSO) δ -128,57; MS (ES+): 451,2 (M+1); (ES-): 449,3 (M-1).

Schema 121



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3 -fluoropiridin-4-il)-1 -izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (121b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (121a)

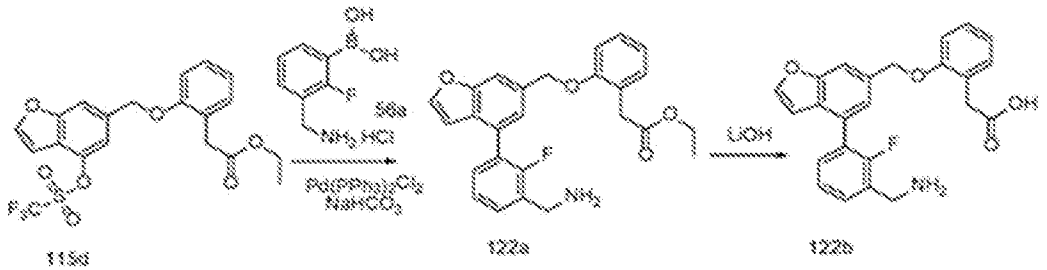
Compusul **121a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(118a)** (0,85 g, 1,79 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (0,3 g, 1,19 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,13 g, 0,18 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,41 g, 2,98 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu

MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(121a)** (0,1 g, 18% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 475,5 (M+1); MS (ES-): 474,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (121b)

Compusul **121b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(121a)** (0,1 g, 0,210 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (44 mg, 1,05 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(121b)** (0,04 g, 43% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 - 8,46 (sl 3H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,76; MS (ES+): 448,5 (M+1); MS (ES-): 446,5 (M-1), 482,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 95,70%.

Schema 122 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



115d 122a 122b

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (122b)

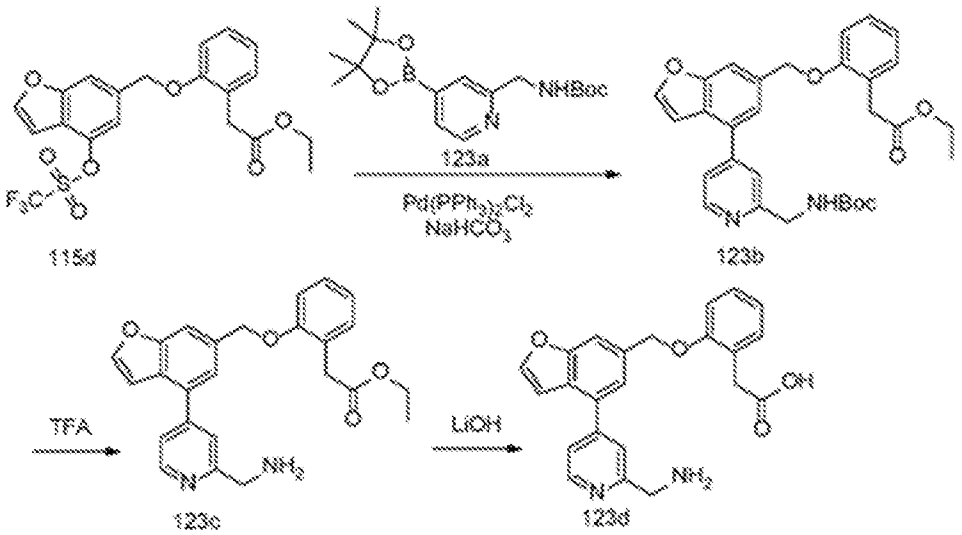
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (122a)

Compusul **122a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**115d**) (500 mg, 1,091 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (336 mg, 1,636 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (275 mg, 3,27 mmoli) în apă (1 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (230 mg, 0,327 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 95 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(122a)** (147 mg) sub forma unei gume galbene (147 mg, 31%). MS (ES+): 434,4 (M + 1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (122b)

Compusul **122b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(122a)** (147 mg, 0,339 mmoli) în THF (7 mL) și MeOH (7 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (87 mg, 2,04 mmoli) în apă (7 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(122b)** (44 mg, 32% randament) sub forma unui solid alb ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS (ES+): 406,4 (M+1), 428,4 (M+Na); MS (ES-): 404,5 (M-1); puritate HPLC: 96,40%.

Schema 123 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (123d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (123b)

Compusul **123b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(115d)** (500 mg, 1,09 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(123a)** (547 mg, 1,64 mmoli; CAS# 1425334-54-8), o soluție de bicarbonat de sodiu (275 mg, 3,27 mmoli) în apă (1 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (230 mg, 0,327 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 95 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(123b)** (177 mg, 31%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 4H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,32 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 539,5 (M + Na); MS (ES-): 515,5 (M-1).

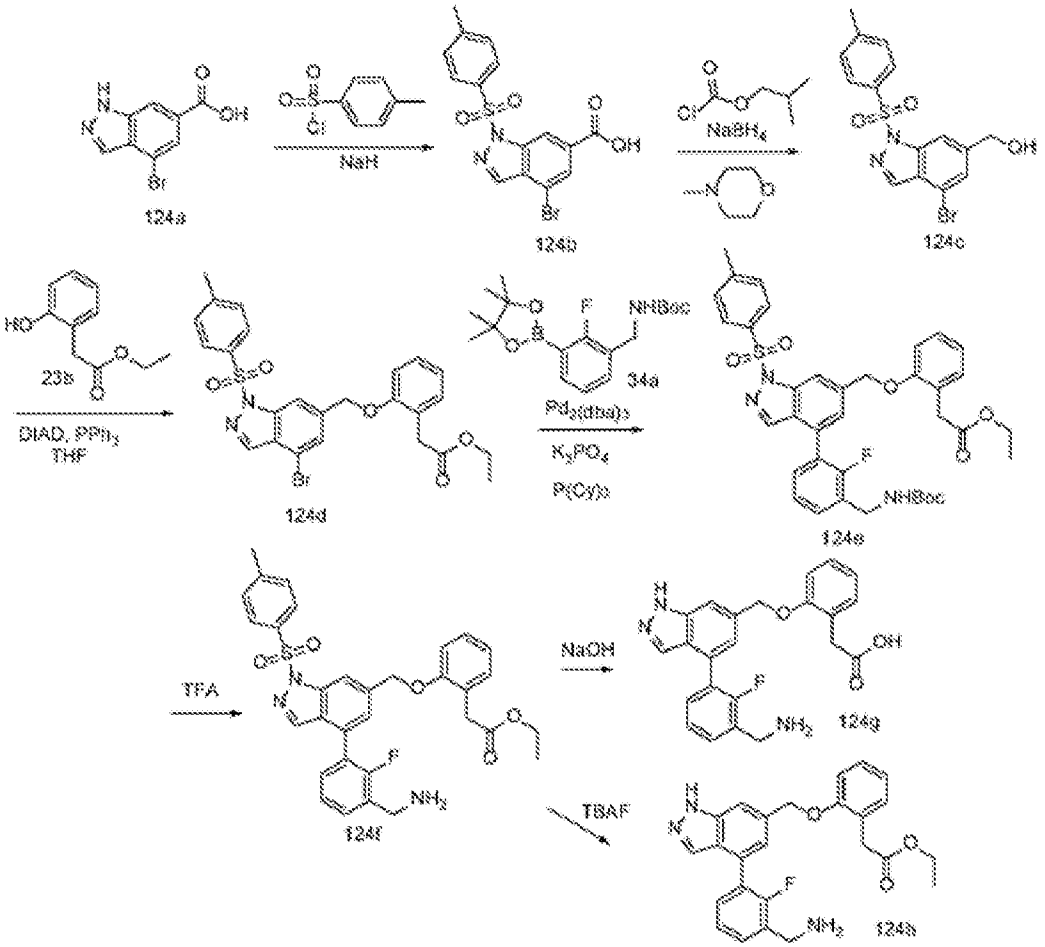
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (123c)

Compusul **123c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(123b)** (160 mg, 0,31 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,24 mL, 3,10 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DCM/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(123c)** (136 mg, 83% randament) sub forma unei gume brun deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (123d)

Compusul **123d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**123c**) (100 mg, 0,19 mmoli) în THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (62 mg, 1,44 mmoli) în apă (7 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(123d)** (25 mg, 33% randament) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J= 13,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, J= 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,15 -7,10 (m, 2H), 6,99 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,83 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,45 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); MS (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Schema 124 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (124g) și 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (124h)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-carboxilic (124b)

Compusul **124b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din acid 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilic **(124a)** (1,00 g, 4,15 mmoli; CAS# 885523-43-3) în DMF (25 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,332 g, 8,30 mmoli), tosil-Cl (0,870 g, 4,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-tosil-1H-indazol-6-carboxilic **(124b)** (1,292 g, 79% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 395,0, 397,0 (M+2).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol (124c)

Compusul **124c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-tosil-1H-indazol-6-carboxilic **(124b)** (1,28 g, 3,24 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,427 mL, 3,89 mmoli) în THF (30 mL), cloroformiat de izobutil (0,51 mL, 3,89 mmoli) și $NaBH_4$ (0,368 g, 9,72 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol **(124c)** (0,438 g, 36% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 5,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES+): 403,1, 405,1 (M+Na); MS (ES-): 479,1, 481,1 (M+Cl), 415,1, 417,1 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (124d)

Compusul **124d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol **(124c)** (0,422 g, 1,107 mmoli) în THF (25 mL) utilizând trifenilfosfină (0,377 g, 1,439 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,259 g, 1,439 mmoli) și DIAD (0,280 mL, 1,439 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană

[silica gel 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124d**) (0,406 g, 68% randament) sub forma unui solid galben pal; MS (ES+): 543,1, 545,1 (M+2).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (124e)

Compusul **124e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124d**) (400 mg, 0,74 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**34a**) (0,388 g, 1,104 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,736 mL, 2,208 mmoli), triciclohexilfosfină (0,062 g, 0,221 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,067 g, 0,074 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124e**) (0,175 g, 35% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 710,3 (M+Na); MS (ES-): 722,2 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (124f)

Compusul **124f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124e**) (0,17 g, 0,247 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,29 mL, 3,71 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124f**) (0,061 g, 42% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,43 - 8,10 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 588,3 (M+1); MS (ES-): 622,4 (M+Cl).

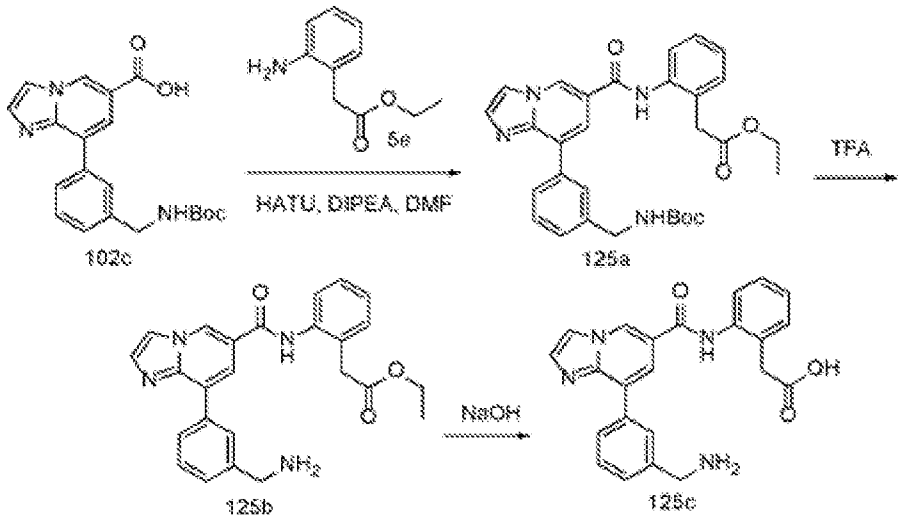
Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (124g)

Compusul **124g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124f**) (0,058 g, 0,099 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,493 mL, 0,987 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (**124g**) (0,027 g, 68% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,25-4,13 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,45; MS (ES+): 406,3 (M+1), 811,4 (2M+1); MS (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl), 809,5 (2M-1); puritate HPLC: 92,19%.

Etapa 7: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (124h)

Compusul **124h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 58, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124f**) în THF (20 mL) utilizând fluorură de tetrabutilamoniu (1,415 g, 5,41 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**124h**) (0,014 g, 6% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,38 (s, 4H, schimbabil cu D_2O, 3H), 8,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 -4,10 (m, 2H), 3,93 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,55; MS (ES+): 434,4 (M+1); 456,3 (M+Na); MS (ES-): 468,4 (M+Cl); 901,6 (2M+Cl).

Schema 125 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (125c)

Etapa 1: Prepararea de *2-(2-(8-(3-(((terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (125a)

Compusul **125a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxilic **(102c)** (0,350 g, 0,953 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (0,205 g, 1,143 mmoli), DIPEA (0,830 mL, 4,76 mmoli) și HATU (0,543 g, 1,429 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g eluând cu metanol în DCM de la 0-20%) 2-(2-(8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (**125a**) (0,388 g, 77% randament) sub forma unui sirop galben; MS (ES-): 527,4 (M-1).

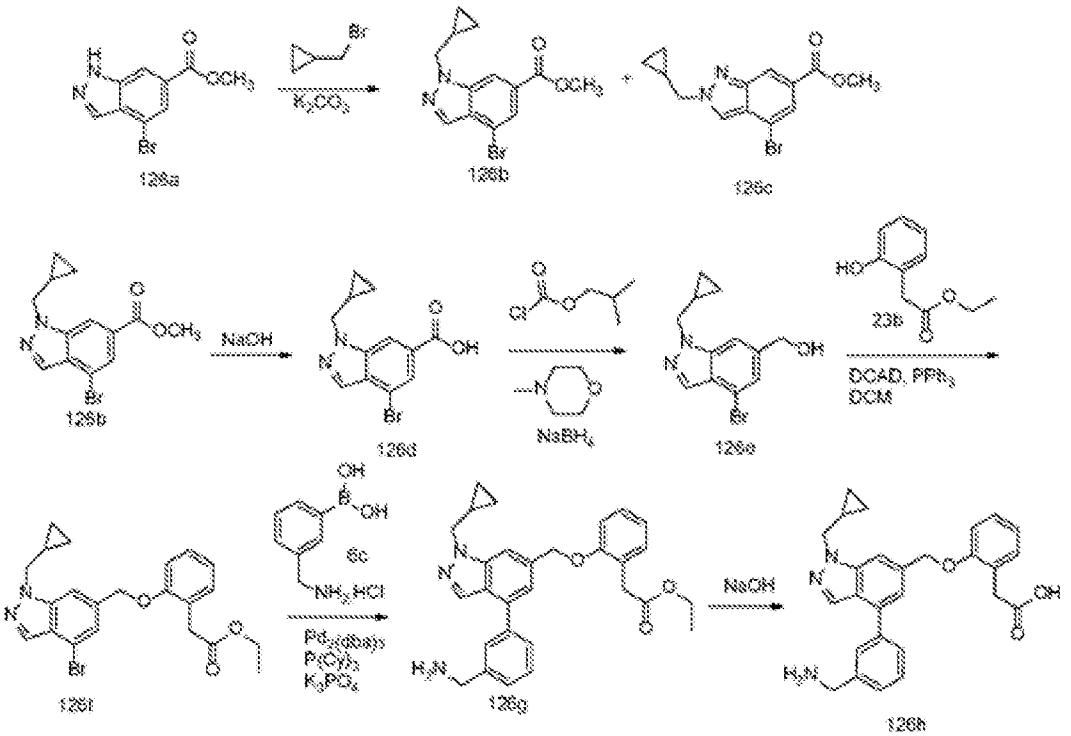
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil (125b)

Compusul **125b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(8-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(125a)** (0,371 g, 0,702 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,811 mL, 10,53 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(125b)** (0,138 g, 46% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}HRMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,57 - 8,50 (m, 2H), 8,25 - 8,12 (m, 2H), 8,07 - 7,92 (m, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); MS (ES-): 463,3 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic (125c)

Compusul **125c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetat de etil **(125b)** (0,065 g, 0,152 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,379 mL, 0,758 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridină-6-carboxamido)fenil)acetic **(125c)** (0,027 g, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 10,61 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,22 (m, 4H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 801,5 (2M+1); MS (ES-): 399,3 (M-1); 799,5 (2M-1); puritate HPLC: 98,60%.

Schema 126 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (126h)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilat de metil (126b) și 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilat de metil (126c)

Compușii **126b** și **126c** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 109, din 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(126a)** (2,103 g, 8,24 mmoli; CAS# 885518-47-8) în DMF utilizând (bromometil)ciclopropan (1,201 mL, 12,37 mmoli) și carbonat de potasiu (2,279 g, 16,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(126b)** (0,952 g, 37% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 0,56 - 0,36 (m, 4H) și 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilat de metil **(126c)** (0,821 g, 32% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,55 - 1,32 (m, 1H), 0,67 - 0,44 (m, 4H).

Etapa 2: Prepararea de acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilic (126d)

Compusul **126d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(126b)** (0,930 g, 3,01 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 6,02 mL, 12,03 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilic **(126d)** (0,839 g, 95% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 - 1,19 (m, 1H), 0,56 - 0,45 (m, 2H), 0,45 - 0,35 (m, 2H); MS (ES+): 293,2 (M-2).

Etapa 3: Prepararea de (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol (126e)

Compusul **126e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilic **(126d)** (0,821 g, 2,78 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,367 mL, 3,34 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,438 mL, 3,34 mmoli) și $NaBH_4$ (0,316 g, 8,35 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol **(126e)** (0,735 g, 94% randament) sub forma unui sirop galben gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 5,44

(t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 0,53 - 0,43 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H); MS (ES+): 303,1 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (126f)

Compusul **126f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol **(126e)** (0,722 g, 2,57 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,741 g, 2,82 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,509 g, 2,82 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (1,037 g, 2,82 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%] 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**126f**) (1,01 g, 89% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 465,2, 467,2 (M+Na).

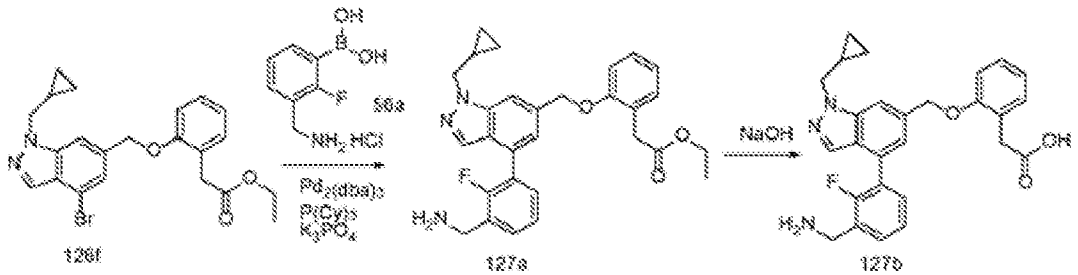
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (126g)

Compusul **126g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**126f**) (0,500 g, 1,128 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (0,255 g, 1,692 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 2,60 mL, 3,38 mmoli), triciclohexilfosfină (0,190 g, 0,677 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,207 g, 0,226 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**126g**) (119 mg, 79% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,41 - 1,20 (m, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 3H), 0,56 - 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 470,4 (M+1); 939,6 (2M+1); MS (ES-): 504,4 (M+Cl), 973,7 (2M+Cl); Analiza a calculat pentru $C_{29}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 65,90; H, 6,58; Cl, 6,71; N, 7,95; Găsit C, 65,92; H, 6,46; Cl, 7,14; N, 7,94.

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (126h)

Compusul **126h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(126g)** (0,056 g, 0,119 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,298 mL, 0,596 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(126h)** (0,016 g, 30% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,42 - 8,29 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,92 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,22 - 4,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 1H), 0,53 - 0,35 (m, 4H); MS (ES+): 442,3 (M+1); 883,5 (2M+1); MS (ES-): 440,4 (M-1); 476,3 (M+Cl), 881,7 (2M-1); puritate HPLC: 94,67%.

Schema 127 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



126f 127a 127b

Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (127b)

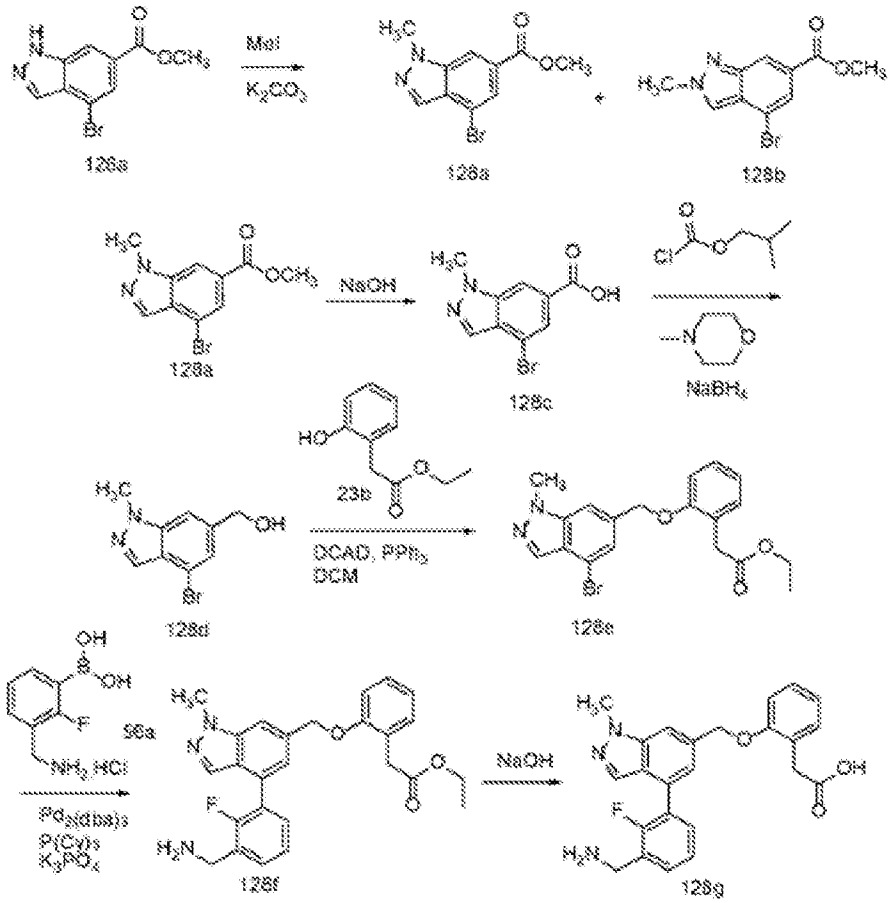
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (127a)

Compusul **127a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**126f**) (0,45 g, 1,015 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (0,257 g, 1,523 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 2,342 mL, 3,05 mmoli), triciclohexilfosfină (0,171 g, 0,609 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,186 g, 0,203 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] compusul **127a** (0,255 g, 52% randament) sub formă de bază liberă, 120 mg din această bază liberă au fost supuse la cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(127a)** (44 mg, 37%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,02 (d, *J*= 2,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,56 - 0,36 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,61; MS (ES+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); MS (ES-): 522,4 (M+Cl); puritate HPLC: 99,48%; Analiza a calculat pentru: $C_{29}H_{30}FN_3O_3$-2,0H_2O·1,0HCl: C, 62,19; H, 6,30; N, 7,50; Găsit: C, 62,22; H, 6,23; N, 7,54.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (127b)

Compusul **127b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3 -(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)- 1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(127a)** (0,132 g, 0,271 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,677 mL, 1,354 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(127b)** (0,050 g, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,41 - 1,17 (m, 1H), 0,59 - 0,33 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,56; MS (ES+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); MS (ES-): 458,4 (M-1); 494,3 (M+Cl), 917,7 (2M-1); puritate HPLC: 98,97%.

Schema 128 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (128g)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilat de metil (128a) și 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilat de metil (128b)

Compușii **128a** și **128b** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 109, din 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(126a)** (2,00 g, 8,30 mmoli) în DMF utilizând iodometan (1,291 mL, 20,74 mmoli) și carbonat de potasiu (4,01 g, 29,0 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(128a)** (1,003 g, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H) și 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilat de metil **(128b)** (0,591 g, 27% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilic (128c)

Compusul **128c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilat de metil **(128a)** (1,655 g, 6,15 mmoli) în THF (15 mL) și metanol (30 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 12,30 mL, 24,60 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilic **(128c)** (1,479 g, 94% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,15 (s, 3H); MS (ES-): 255,1, 253,0 (M-2).

Etapa 3: Prepararea de (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol (128d)

Compusul **128d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilic **(128c)** (1,43 g, 5,61 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,74 mL, 6,73 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil ((0,883 mL, 6,73 mmoli) și $NaBH_4$ (0,636 g, 16,82 mmoli) în apă (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol **(128d)** (1,21 g, 5,02 mmoli, 90% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,41 (td, J = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H); MS (ES-): 241,1, 239,1 (M-2).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (128e)

Compusul **128e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol **(128d)** (1,2 g, 4,98 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (1,436 g, 5,48 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,987 g, 5,48 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 2,010 g, 5,48 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-100%] 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128e)** (1,22 g, 3,03 mmoli, 60,8% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 5H), 3,67 (s, 2H), 1,08 (t, 3H); MS (ES+): 425,1 (M+Na); MS (ES-): 401,2 (M-2).

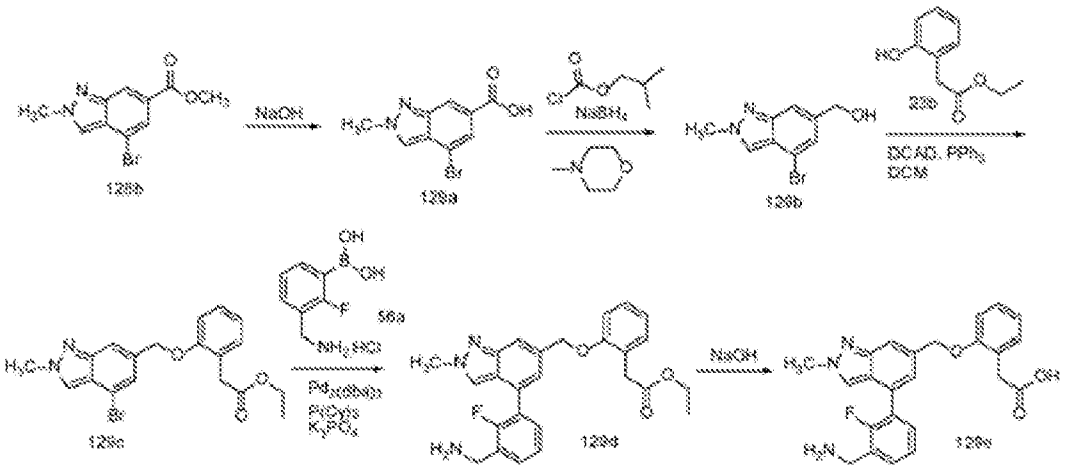
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (128f)

Compusul **128f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128e)** (0,609 g, 1,510 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,383 g, 2,265 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 3,48 mL, 4,53 mmoli), triciclohexilfosfină (0,254 g, 0,906 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,277 g, 0,302 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128f)** (0,358 g, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 - 8,36 (m, 3H), 8,02 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,43 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,62; MS (ES+): 448,3 (M+1); MS (ES-): 482,3 (M+Cl); puritate HPLC: 98,19%; Analiza a calculat pentru: $C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 0{,}25H_2O \cdot 1{,}0HCl$: C, 63,93; H, 5,67; Cl, 7,26; N, 8,60; Găsit: C, 63,81; H, 5,77; Cl, 7,11; N, 8,62.

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (128g)

Compusul **128g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**128f**) (0,179 g, 0,40 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 1,0 mL, 2,0 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(128g)** (0,079 g, 47% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,02 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,58; MS (ES+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); MS (ES-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl), 837,6 (2M-1); puritate HPLC: 98,76%; Analiza a calculat pentru: $C_{24}H_{22}FN_3O_3$-2. $0H_2O \cdot 1{,}05HCl$: C, 58,38; H, 5,52; Cl, 7,54; N, 8,51; Găsit: C, 58,32; H, 5,45; Cl, 7,76; N, 8,56.

Schema 129 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (129e)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilic (129a)

Compusul **129a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilat de metil **(128b)** (1,2 g, 4,46 mmoli) în THF (15 mL) și metanol (30 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 8,92 mL, 17,84 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilic (**129a**) (1,06 g, 93% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 1H), 4,24 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol (129b)

Compusul **129b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilic **(129a)** (1,00 g, 3,92 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,517 mL, 4,70 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,618 mL, 4,70 mmoli) și $NaBH_4$ (0,445 g, 11,76 mmoli) în apă (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol **(129b)** (0,684 g, 72% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,24 (m, 1H), 7,65 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 1H), 5,43 - 5,22 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,02 (m, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (129c)

Compusul **129c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol **(129b)** (0,670 g, 2,78 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,802 g, 3,06 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (23b) (0,551 g, 3,06 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (1,122 g, 3,06 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-100%] 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(129c)** (0,681 g, 61% randament) sub forma unui solid ceros alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 425,2, 427,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (129d)

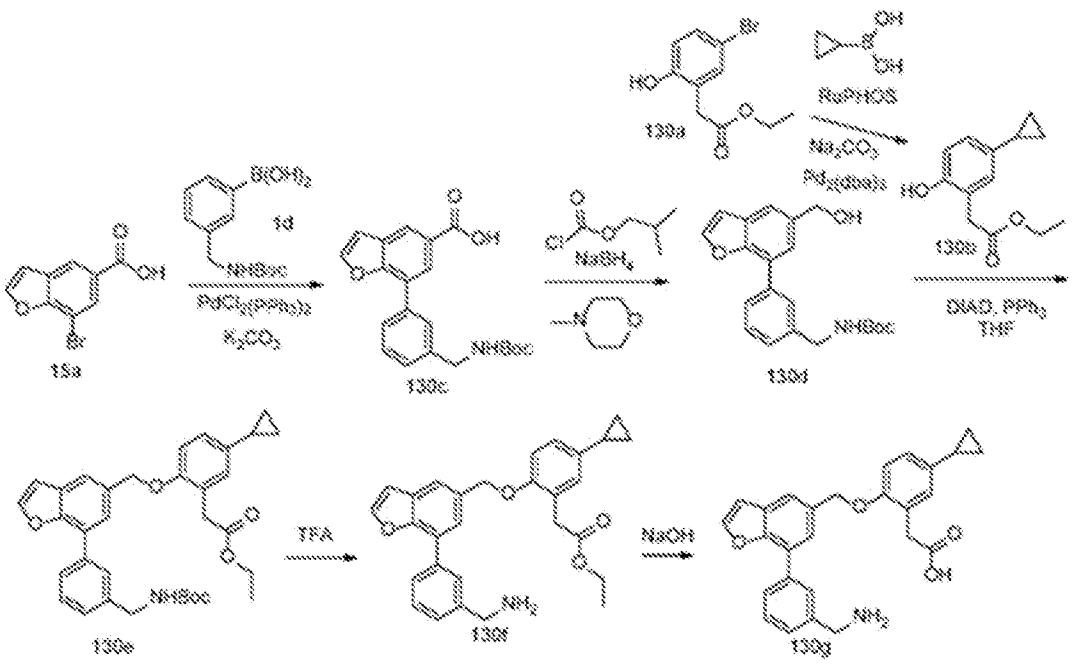
Compusul **129d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(129c)** (0,655 g, 1,624 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,412 g, 2,436 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 3,75 mL, 4,87 mmoli), triciclohexilfosfină (0,273 g, 0,975 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,297 g, 0,325 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(129d)** (0,458 g, 63% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,73-7,51 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 5H), 3,95 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,09; MS (ES+): 448,3 (M+1), 895,6 (2M+1); MS (ES-): 482,3 (M+Cl); Analiza a calculat pentru: $C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 1{,}75H_2O \cdot 1{,}25HCl$: C, 59,53; H, 5,91;Cl, 8,45; N, 8,01; Găsit: C, 59,50; H, 5,69;Cl, 9,05;N, 8,01.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (129e)

Compusul **129e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(129d)** (0,219 g, 0,489 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 1,223 mL, 2,447 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(129e)** (0,060 g, 29% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,49 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,44 - 8,38 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 5H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,96; MS (ES+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); MS (ES-): 454,3 (M+Cl), 837,7 (2M-1), 873,5 (2M+Cl); puritate HPLC: 98,12%.

Schema 130 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetic (130g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetat de etil (130b)

La o soluție de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(130a)** (0,5 g, 1,93 mmoli; CAS # 220801-65-0) în toluen (20 mL) s-a adăugat acid ciclopropil boric (0,249 g, 2,89 mmoli), diciclohexil(2',6'-diizopropoxibifenil-2-il)fosfină (RuPHOS) (0,090 g, 0,193 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,088 g, 0,096 mmoli) și o soluție de Na_2CO_3 (0,82 g, 7,72 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de azot și s-a încălzit la 100 °C timp de 2,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-40%] pentru a da 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetat de etil **(130b)** (0,256 g, 1,162 mmoli, 60,2% randament) sub formă de ulei galben gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 8,8, 8,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,74 (m, 2H), 0,62 - 0,42 (m, 2H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxilic (130c)

Compusul **130c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (3 g, 12,45 mmoli) în dioxan (100 mL) utilizând acid (3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenilboric (**1d**) (4,38 g, 17,42 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (5,16 g, 37,3 mmoli) în apă (10 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (1,310 g, 1,867 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxilic **(130c)** (2,7 g, 7,35 mmoli, 59,0% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,23 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-) 366,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (130d)

Compusul **130d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxilic **(130c)** (1,7 g, 4,63 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,610 mL, 5,55 mmoli) în THF (40 mL), cloroformiat de izobutil (0,729 mL, 5,55 mmoli) și $NaBH_4$ (0,525 g, 13,88 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (1,1 g, 3,11 mmoli, 67,3% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,28 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 5,23 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 4,22 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil (130e)

Compusul **130e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (0,400 g, 1,132 mmoli) în THF (15 mL) utilizând trifenilfosfină (0,327 g, 1,245 mmoli), 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetat de etil **(130b)** (0,249 g, 1,132 mmoli) și DIAD (0,252 g, 1,245 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil **(130e)** (0,113 mmoli, 10% randament) sub forma unui solid ceros galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 2H), 0,66 - 0,50 (m, 2H); MS (ES+): 578,4 (M+Na); MS (ES-): 590,4 (M+Cl).

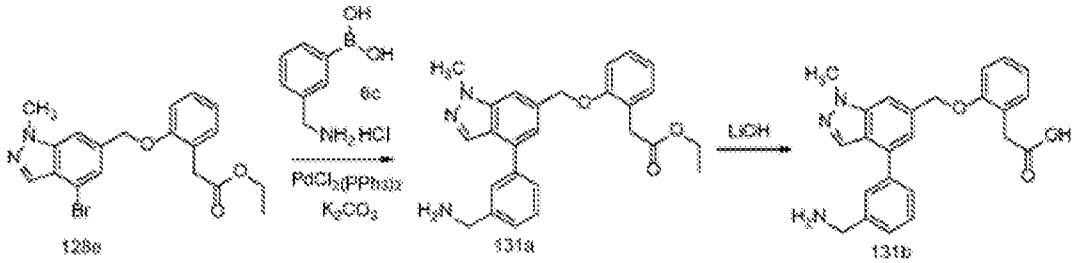
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil (130f)

Compusul **130f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil **(130e)** (0,062 g, 0,112 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,172 mL, 2,232 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil (**130f**) (0,031 g, 61% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 456,3 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetic (130g)

Compusul **130g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetat de etil (**130f**) (0,030 g, 0,066 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,165 mL, 0,329 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetic **(130g)** (0,008 g, 28% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,36 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,05 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 0,94 - 0,80 (m, 2H), 0,69 - 0,46 (m, 2H); MS (ES+): 428,3 (M+1), 855,5 (2M+1); MS (ES-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Schema 131 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (131b)

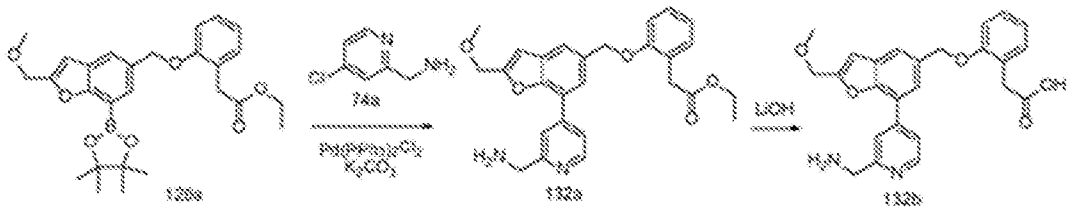
Etapa 1: Prepararea de etil 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (131a)

Compusul **131a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128e)** (0,750 g, 1,860 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (0,453 g, 2,418 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$, 0,196 g, 0,279 mmoli) și o soluție de carbonat de potasiu (0,771 g, 5,58 mmoli) în apă (5 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-100%] compusul **131a** (0,395 g, 49% randament) ca bază liberă sub forma unui solid albicios. Baza liberă (216 mg) a fost supusă la purificare suplimentară prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(131a)** (0,215 mg, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,31 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1), 859,9 (2M+1); MS (ES-): 464,4 (M+Cl); puritate HPLC: 98,8%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (131b)

Compusul **131b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(131a)** (0,175 g, 0,407 mmoli) în THF (2 mL) și metanol (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (0,051 g, 1,22 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(131b)** (0,102 g, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,37 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,29 -7,20 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 402,2 (M+1), 803,8 (2M+1); MS (ES-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl), 801,8 (2M-1); puritate HPLC: 97,33%; Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{23}N_3O_3$ $2H_2O$ 1,25HCl: C, 59,67; H, 5,89; Cl, 9,17; N, 8,70; Găsit: C, 59,63; H, 5,53; Cl, 9,64; N, 8,76.

Schema 132 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (132b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (132a)

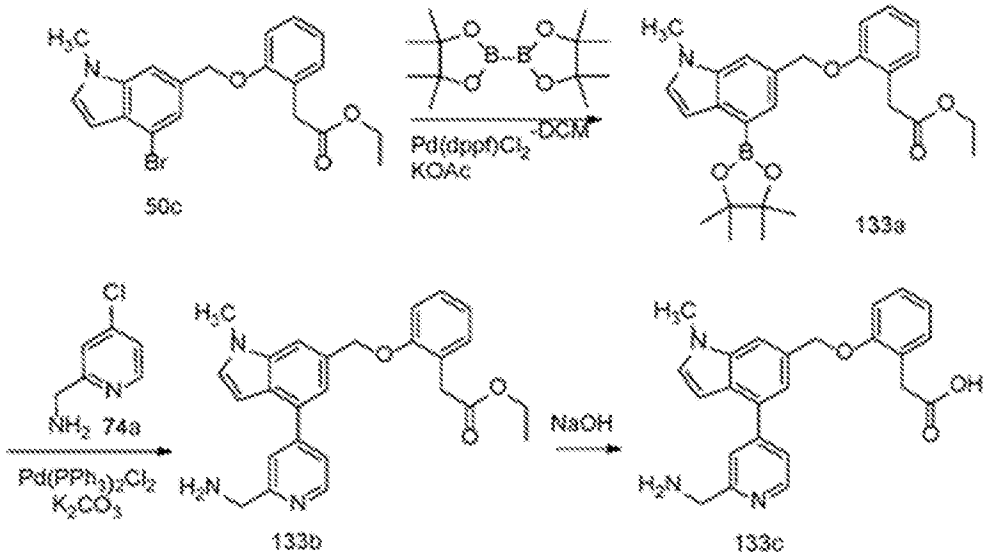
Compusul **132a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(120a)** (600 mg, 1,25 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (267 mg,

1,874 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (132 mg, 0,19 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(132a)** (223 mg, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,05 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,30 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 461,5 (M+1); (ES-): 495,5 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (132b)

Compusul **132b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(132a)** (156 mg, 0,34 mmoli) în MeOH/THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (43 mg, 1,02 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(132b)** (105 mg, 72% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,04 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (td, *J*= 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,34 (s, 3H);MS (ES+): 433,2 (M+1); (ES-): 431,3 (M-1).

Schema 133



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (133c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (133a)

Compusul **133a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(50c)** (0,78 g, 1,94 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,74 g, 2,91 mmoli), acetat de potasiu (0,57 g, 5,82 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,24 g, 0,29 mmoli) în dioxan anhidru (12 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(133a)** (0,58 g, 67% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 450,4 (M+1), 472,5 (M+Na).

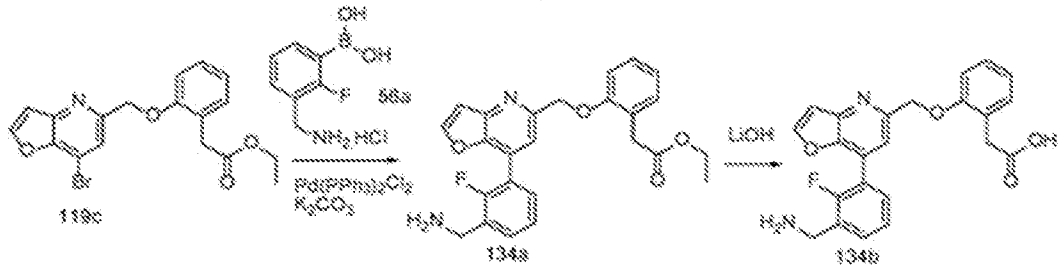
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (133b)

Compusul **133b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(133a)** (0,65 g, 1,45 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,22 mL, 1,88 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,15 g, 0,22 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,50 g, 3,62 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**133b**) (0,1 g, 16% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 430,5 (M+1); MS (ES-): 428,5 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (133c)

Compusul **133c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(133b)** (0,1 g, 0,23 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (0,05 g, 1,16 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(133c)** (0,04 g, 39% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1); MS (ES-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 98,98%.

Schema 134 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (134b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (134a)

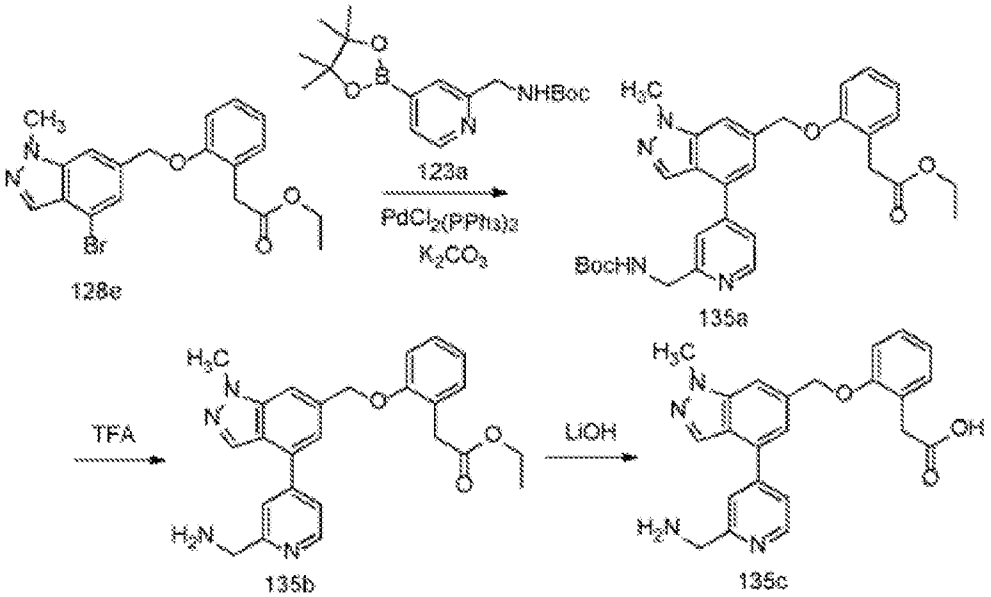
Compusul **134a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(119c)** (120 mg, 0,31 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (95 mg, 0,46 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (43 mg, 0,062 mmoli) și K_2CO_3 (127 mg, 0,92 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(134a)** (102 mg, 76% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 117,89; MS (ES+): 435,2 (M+1); (ES-): 433,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (134b)

Compusul **134b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(134a)** (60 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (15 mg, 0,36 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-

b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic **(134b)** (50 mg, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,46 - 8,34 (m, 4H, schimbabil cu D_2O, 3H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,47 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,23 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 407,2 (M+1); (ES-): 405,3 (M-1).

Schema 135 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (135c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (135a)

Compusul **135a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128e)** (700 mg, 1,736 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de *terț*-butil **(123a)** (1,160 g, 3,47 mmoli), K_2CO_3 (0,720 g, 5,21 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,183 g, 0,260 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(135a)** (0,539 g, 59% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 553,5 (M+Na); MS (ES-): 529,6 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (135b)

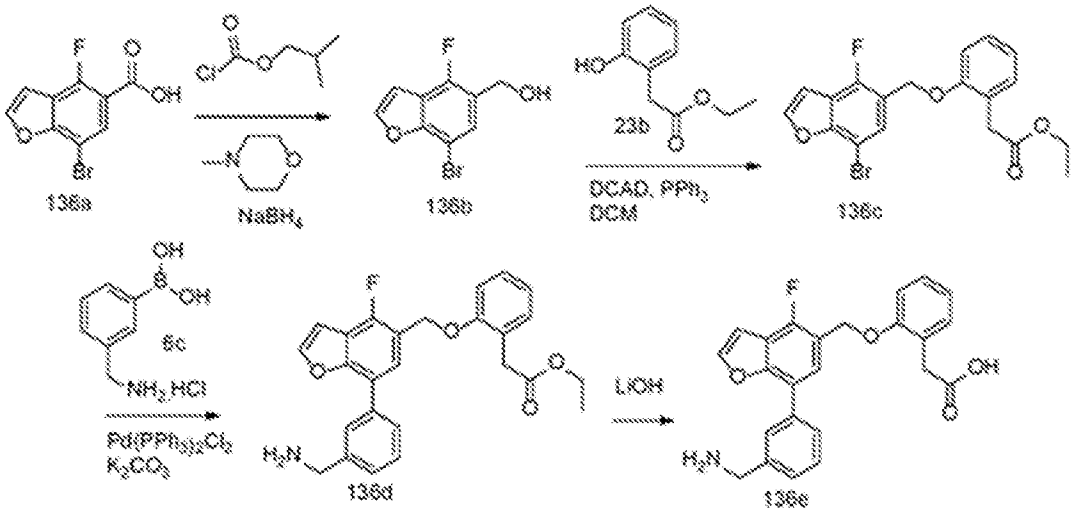
Compusul **135b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(135a)** (0,523 g, 0,986 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând TFA (0,759 mL, 9,86 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare compusul **135b** (0,537 g, 100% randament) ca sare de TFA sub forma unui solid ceros galben. 239 mg din această sare de TFA a **135b** au fost supus la purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(135b)** (0,073 g, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,74 (m, 1H), 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*= 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,4 (M+1), 861,8 (2M+1); MS (ES-): 465,5 (M+Cl); puritate HPLC: 97,33%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (135c)

Compusul **135c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(135b)** (0,238 g, 0,437 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (8 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,092 g, 2,185 mmoli)

în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană în fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(135c)** (0,092 g, 0,229 mmoli, 52,3% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1 H, schimbabil cu D_2O), 8,81 - 8,72 (m, 1H), 8,44 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,37 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, J= 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 403,4 (M+1), 805,7 (2M+1); MS (ES-): 401,4 (M-1), 437,4 (M+Cl), 803,7 (2M-1); puritate HPLC: 94,73%; Analiza a calculat pentru: $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 54,02; H, 5,52; Cl, 13,87; N, 10,96; Găsit: C, 53,79; H, 5,52; Cl, 13,62; N, 10,90.

Schema 136 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (136e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (136b)

Compusul **136b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxilic **(136a)** (900 mg, 3,47 mmoli, achiziționat de la PharmaBlock, PB95207) utilizând N-metilmorfolină (0,44 mL, 3,97 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,55 mL, 4,17 mmoli) și $NaBH_4$ (394 mg, 10,42 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (760 mg, 89% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dt, J= 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,60 (dt, J= 6,4, 0,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,39 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126,62.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (136c)

Compusul **136c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (760 mg, 3,10 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (895 mg, 3,41 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (615 mg, 3,41 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 1253 mg, 3,41 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(136c)** (758 mg, 60% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,63; MS (ES+): 407,0 și 409,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (136d)

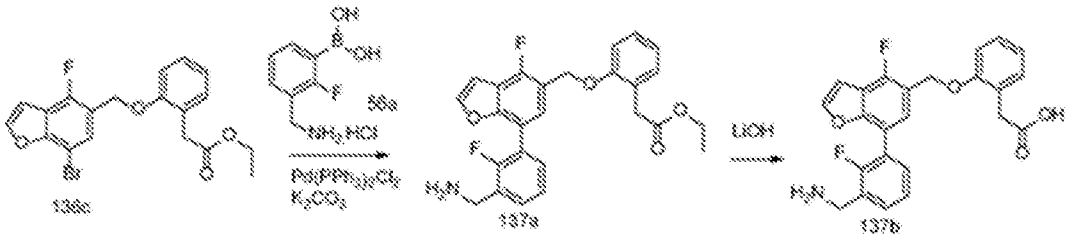
Compusul **136d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(136c)** (120 mg, 0,29 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (83 mg, 0,44 mmoli), clorură de

bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (41 mg, 0,059 mmoli) și K_2CO_3 (122 mg, 0,88 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(136d)** (98 mg, 77% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 4H), 6,93 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,64; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (136e)

Compusul **136e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(136d)** (60 mg, 0,14 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (15 mg, 0,36 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(136e)** (28 mg, 50% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,42 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,13 (m, 4H), 6,92 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,22 - 4,03 (m, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,69; MS (ES+): 406,2 (M+1); (ES-): 404,2 (M-1).

Schema 137 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (137b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (137a)

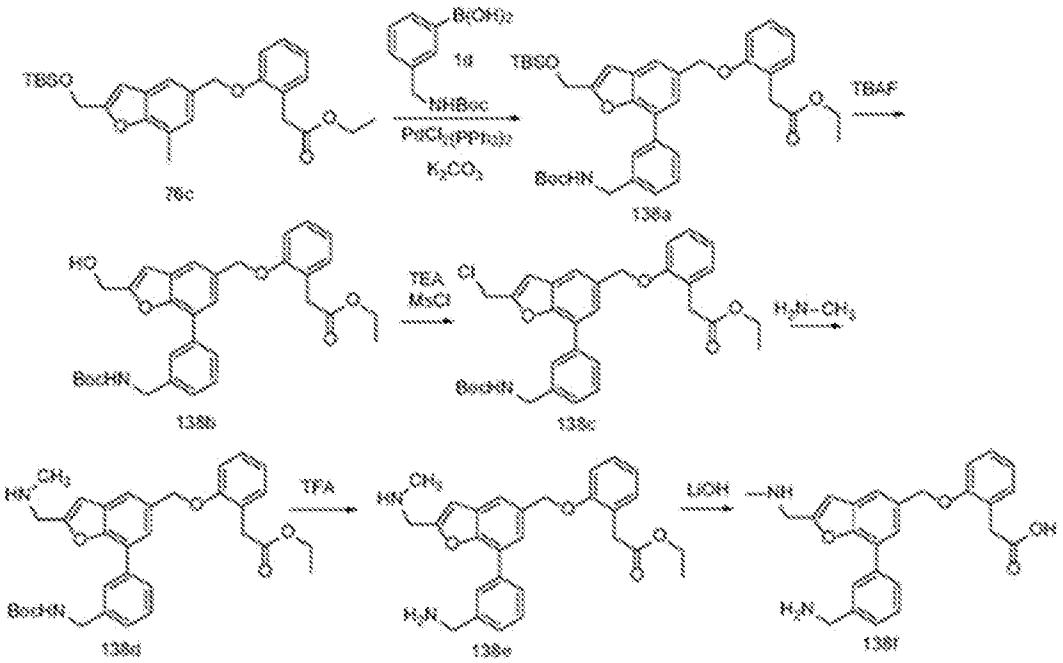
Compusul **137a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(136c)** (140 mg, 0,34 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (106 mg, 0,52 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (48 mg, 0,069 mmoli) și K_2CO_3 (143 mg, 1,03 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(137a)** (112 mg, 72% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,65 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67, -123,58; MS (ES+): 452,2 (M+1); puritate HPLC: 96,40%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (137b)

Compusul **137b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(137a)** (75 mg, 0,17 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (17 mg, 0,42 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(137b)** (41 mg, 58% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,55 (s, 3H, schimbabil cu

D_2O), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,12 (m, 4H), 6,92 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,47, -123,58; MS (ES+): 424,2 (M+1); (ES-): 422,2 (M-1).

Schema 138 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (138f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138a)

Compusul **138a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(76c)** (9,2 g, 15,85 mmoli) în dioxan (80 mL) utilizând acid (3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)boric (**1d**) (7,92 g, 23,77 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (6,57 g, 47,5 mmoli) în apă (30 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (1,11 g, 1,59 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138a)** (9,1 g, 13,79 mmoli, 87% randament) sub forma unui ulei galben.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138b)

Compusul **138b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 58 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138a)** (9,1 g, 13,79 mmoli) în THF (60 mL) utilizând TBAF (1M în THF) (17,2 mL, 17,24 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138b) (5,58 g, 74% randament) sub forma unui semisolid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138c)

La o soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138b)** (2,39 g, 4,38 mmoli) în DCM (50 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,38 mL, 4,82 mmoli) și TEA (0,92 mL, 6,57 mmoli). Amestecul s-a agitat timp de 1h la 0 °C și s-a lăsat să se încălzească la TC și s-a agitat timp de 2 zile. Amestecul de reacție s-a diluat cu DCM, s-a spălat cu saramură (2x), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin

cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (2,2 g, 89% randament) sub forma unui solid alb; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 586,3 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138d)

O soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (400 mg, 0,71 mmoli) și metanamină (2 M în THF, 7,0 mL, 14,18 mmoli) s-a încălzit la 80 °C timp de 4h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138d)** (320 mg, 81% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 559,3 (M+1).

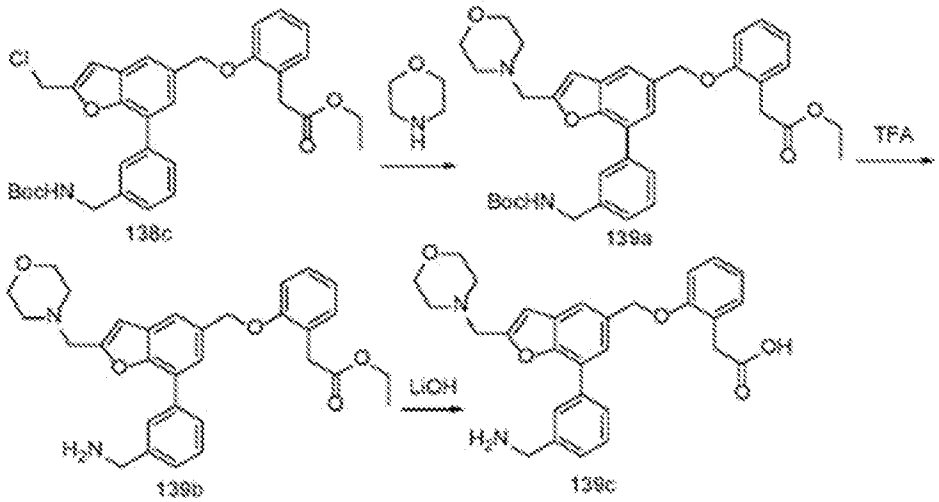
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (138e)

Compusul **138e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138d)** (320 mg, 0,57 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,88 mL, 11,46 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138e)** (220 mg, 84% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,57 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,24 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, *J*= 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (dd, *J*= 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,94 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,01 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,2 (M+1); (ES-): 457,3 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (138f)

Compusul **138f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138e)** (144 mg, 0,31 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (33 mg, 0,79 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(138f)** (69 mg, 51% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,83 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,65 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,26 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (ES+): 431,2 (M+1); (ES-): 429,3 (M-1).

Schema 139 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (139c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (139a)

Compusul **139a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (500 mg, 0,89 mmoli) și morfolină (0,77 mL, 8,86 mmoli) în ACN (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(139a)** (400 mg, 73% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,33 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 615,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (139b)

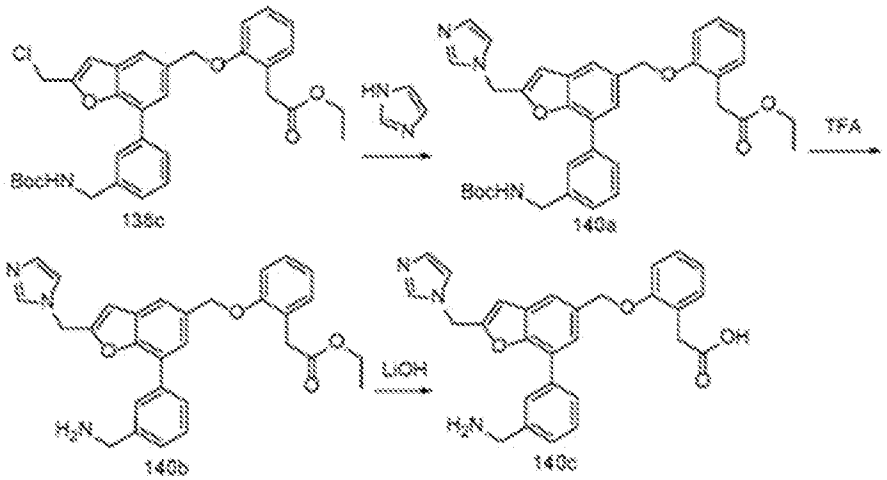
Compusul **139b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(139a)** (400 mg, 0,65 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (1,0 mL, 13,01 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(139b)** (202 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,70 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,29 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 - 3,85 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 515,3 (M+1); (ES-): 513,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (139c)

Compusul **139c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(139b)** (154 mg, 0,30 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (32 mg, 0,75 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(139c)** (70 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,62 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dt, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, *J*=

7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,18 (q, *J*= 5,8 Hz, 2H), 4,06 - 3,77 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 2H); MS (ES+): 487,2 (M+1); (ES-): 485,3 (M-1).

Schema 140 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (140c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (140a)

Compusul **140a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (350 mg, 0,62 mmoli) și imidazol (211 mg, 3,10 mmoli) în ACN (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(140a)** (280 mg, 76% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 596,3 (M+1).

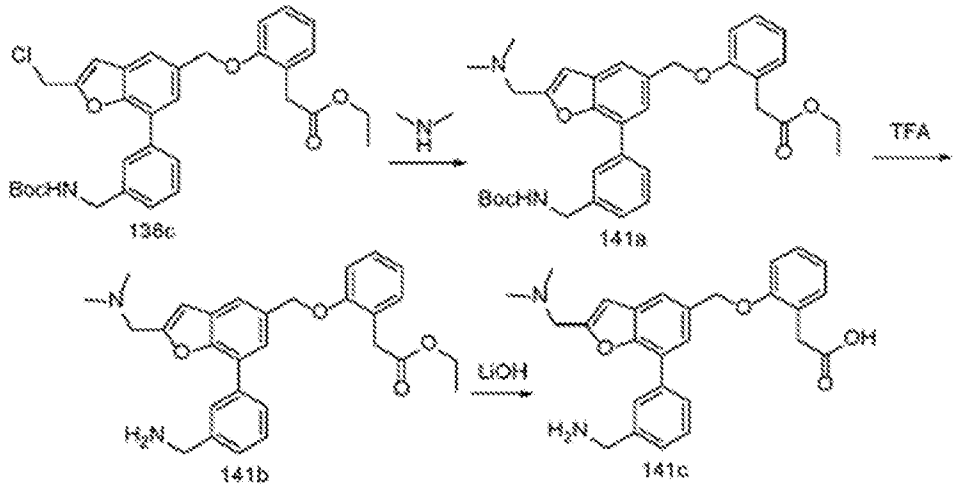
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (140b)

Compusul **140b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(140a)** (280 mg, 0,47 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,72 mL, 9,40 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(140b)** (133 mg, 57% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 15,11 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,55 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,08 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,96 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J*= 6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 3,95 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,2 (M+1); (ES-): 494,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (140c)

Compusul **140c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(140b)** (85 mg, 0,17 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (18 mg, 0,43 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(140c)** (37 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 15,00 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (q, *J*= 6,0 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 468,2 (M+1); (ES-): 466,3 (M-1).

Schema 141 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (141c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (141a)

Compusul **141a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (350 mg, 0,62 mmoli) și dimetilamină (2 M în THF, 1,6 mL, 3,10 mmoli) în ACN (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(141a)** (260 mg, 73% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 573,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (141b)

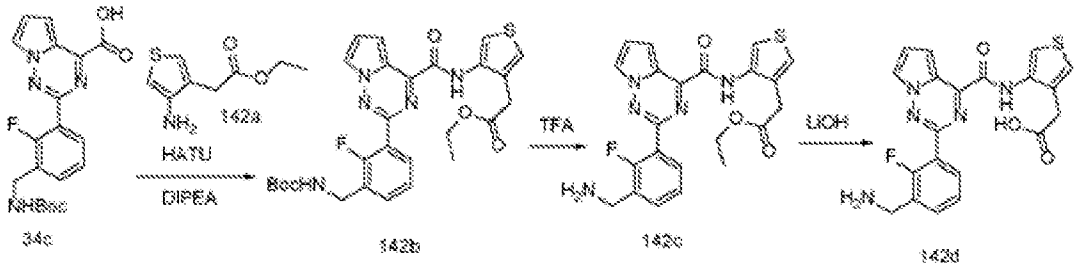
Compusul **141b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(141a)** (260 mg, 0,45 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,70 mL, 9,08 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(141b)** (215 mg, 87% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,67 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,25 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,01 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,3 (M+1); (ES-): 471,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (141c)

Compusul **141c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(141b)** (155 mg, 0,33 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (34 mg, 0,82 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(141c)** (89 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,63 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,23 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H),

6,90 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,62 (d, *J*= 4,4 Hz, 2H), 4,17 (q, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,81 (d, *J*= 4,3 Hz, 6H); MS (ES+): 445,2 (M+1); (ES-): 443,3 (M-1).

Schema 142 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (142d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (142b)

Compusul **142b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34c)** (150 mg, 0,388 mmoli) în DMF (8 mL) utilizând 2-(4-aminotiofen-3-il)acetat de etil **(142a)** (223 mg, preparat în conformitate cu procedeul expus de către Kenda, Benoit și colab.; în cererea internațională PCT, 2008132139, 06 nov 2008; CAS# 1076191-69-6), DIPEA (0,338 mL, 1,941 mmoli) și HATU (369 mg, 0,971 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] 2-(4-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(142b)** (180 mg, 84% randament) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (d, *J*= 6,0 Hz, 2H), 4,03 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,06 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,38; MS (ES+): 576,4 (M+Na); MS (ES-): 552,4 (M-1).

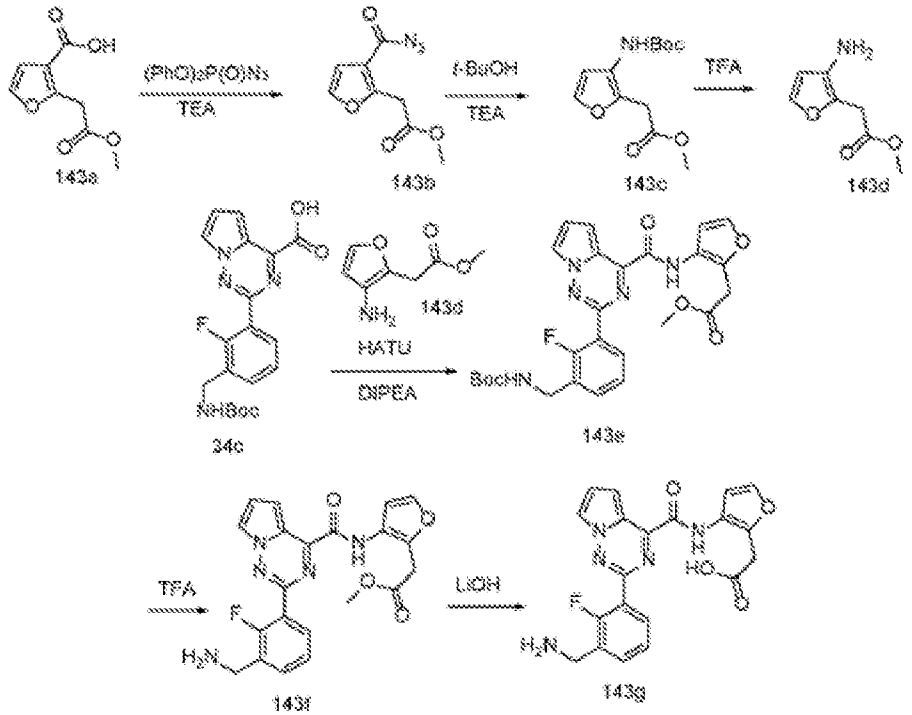
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (142c)

Compusul **142c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(142b)** (170 mg, 0,307 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,95 mL, 12,28 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1) 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(142c)** (152 mg) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,48 - 8,41 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,92 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*= 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, *J*= 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,08 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,62; MS (ES+): 454,3 (M+1) & 476,3 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (142d)

Compusul **142d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(142c)** (110 mg, 0,243 mmoli) în THF/MeOH (20 mL, 1:1) utilizând hidroxid de litiu hidrat (62 mg, 1,455 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetic **(142d)** (35 mg, 37% pentru două etape) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,80; MS (ES+): 426,2 (M+1); MS (ES-): 424,3 (M-1); puritate HPLC: 99,74%.

Schema 143 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetic (143g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetat de metil (143c)

La o soluție de acid 2-(2-metoxi-2-oxoetil)furan-3-carboxilic **(143a)** (900 mg, 4,64 mmoli; CAS# 1479004-17-5) în THF (30 mL) s-a adăugat trietilamină (0,647 mL, 4,64 mmoli) și fosforazidat de difenil (1,035 mL, 4,64 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la TC peste noapte și s-a concentrat în vid pentru a da 2-(3-(azidocarbonil)furan-2-il)acetat de metil **(143b)** (970 mg), care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. O soluție de 2-(3-(azidocarbonil)furan-2-il)acetat de metil **(143b)** (970 mg, 4,64 mmoli) în toluen (30 mL) s-a refluxat timp de 0,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC și s-a adăugat 2-metilpropan-2-ol (2,66 mL, 27,8 mmoli), trietilamină (1,293 mL, 9,28 mmoli) urmată de încălzire la reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC și s-a diluat cu acetat de etil (150 mL) și apă (75 mL). Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu acetat de etil (75 mL). Extractele combinate s-au spălat cu saramură (75 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă în coloană pe silica gel cu hexani/acetat de etil (1:0 la 4:1, apoi 1:1) pentru a da 2-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetat de metil **(143c)** (756 mg, 64% pentru două etape) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 7,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES-): 254,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-aminofuran-2-il)acetat de metil (143d)

Compusul **143d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetat de metil **(143c)** (400 mg, 1,567 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând TFA (2,415 mL, 31,3 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-aminofuran-2-il)acetat de metil **(143d)** (614 mg) sub formă de gumă brun închis, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 3: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil (143e)

Compusul **143e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34c)** (115 mg, 0,298 mmoli) în DMF (6 mL) utilizând 2-(3-aminofuran-2-il)acetat de metil **(143d)** (175 mg), DIPEA (0,259 mL, 1,488 mmoli) și HATU (283 mg, 0,744 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil **(143e)** (18 mg,12%) sub forma unei gume galbene; MS (ES+): 524,4 (M+1) & 546,3 (M + Na); MS (ES-): 522,3 (M-1) & 558. 4 (M+Cl).

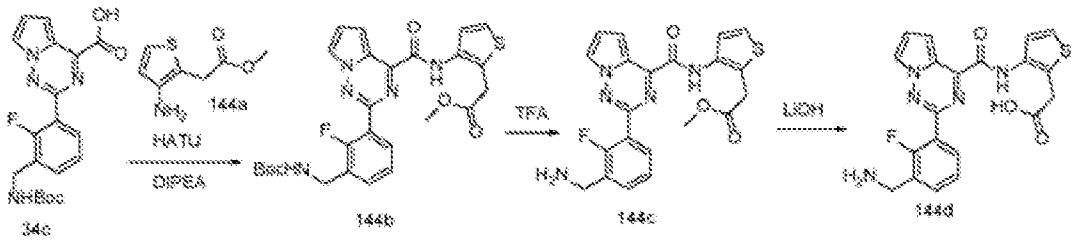
Etapa 4: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil (143f)

Compusul **143f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil **(143e)** (18 mg, 0,034 mmoli) în DCM (6 mL) utilizând TFA (0,318 mL, 4,13 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil **(143f)** (14 mg, 96%) sub forma unei gume galbene; MS (ES+): 424,2 (M+1) & 446,3 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetic (143g)

Compusul **143g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetat de metil **(143f)** (14 mg, 0,033 mmoli) în THF/MeOH (4 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (9 mg, 0,198 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)furan-2-il)acetic **(143g)** (11 mg, 81%) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 113,61; MS (ES+): 410,27 (M+1) & 432. 28 (M+Na); MS (ES-): 408,34 (M-1); puritate HPLC: 92,67%.

Schema 144 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetic (144d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil (144b)

Compusul **144b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(34c)** (140 mg, 0,362 mmoli) în DMF (8 mL) utilizând 2-(3-aminotiofen-2-il)acetat de metil **(144a)** (120 mg, 0,701 mmoli, preparat în conformitate cu procedeul expus de către Kenda, Benoit și colab.; în cererea internațională PCT, 2008132139, 06 nov 2008; CAS# 22288-78-4), DIPEA (0,244 mL, 1,402 mmoli) și HATU (266 mg, 0,701 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(144b)** (102 mg, 52%) sub formă de solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 5H), 7,37 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 4,5, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,32; MS (ES+): 540,3 (M + 1), MS (ES-): 538,4 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil (144c)

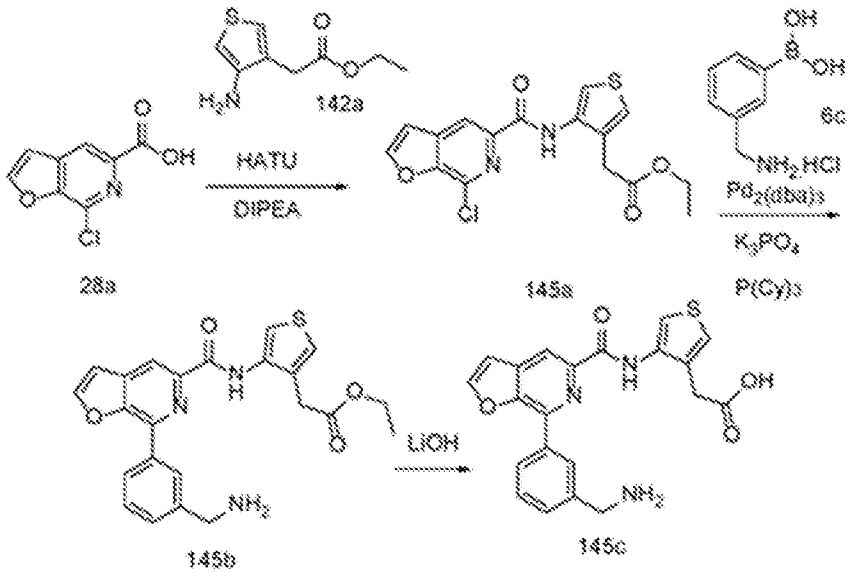
Compusul **144c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(144b)** (85 mg, 0,158 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,485 mL, 6,30 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(144c)** (109 mg) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,47 (td, J= 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J= 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,56 (dd, J= 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J =

5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,62 (s, 3H); MS (ES+): 440,3 (M+1) & 462,3 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetic (144d)

Compusul **144d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(144c)** (79 mg, 0,180 mmoli) în THF/MeOH (8 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (46 mg, 1,08 mmoli) în apă (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetic **(144d)** (43 mg, 89% pentru două etape) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,37 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,88; MS (ES+): 426,2 (M+1); puritate HPLC: 95,25%.

Schema 145 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (145c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (145a)

Compusul **145a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxilic **(28a)** (140 mg, 0,673 mmoli) în DMF utilizând 2-(4-aminotiofen-3-il)acetat de etil **(142a)** (387 mg), DIPEA (0,586 mL, 3,37 mmoli) și HATU (640 mg, 1,683 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(145a)** (168 mg, 68%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 387,1 & 389,1 (M+Na), MS (ES-): 363,2 & 365,2 (M - 1).

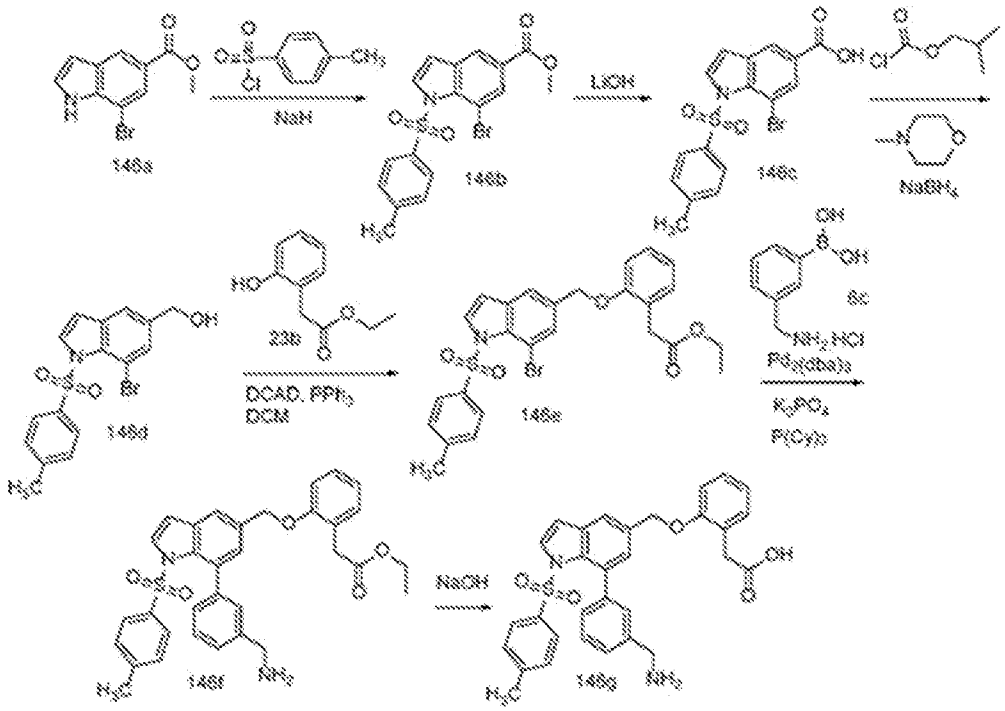
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil (145b)

Compusul **145b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(145a)** (100 mg, 0,274 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (77 mg, 0,411 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,155 mL, 0,466 mmoli), triciclohexilfosfină (46 mg, 0,164 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (75 mg, 0,082 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 2 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(145b)** (52 mg, 44%) sub forma unei gume brune. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,53 - 8,51 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,41 - 8,32 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 436,3 (M + 1), MS (ES-): 434,3 (M - 1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic (145c)

Compusul **145c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetat de etil **(145b)** (52 mg, 0,119 mmoli) în THF/MeOH (5 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (31 mg, 0,72 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetic **(145c)** (47 mg, 97%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 3H), 7,76 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES+): 408,2 (M + 1) & 430,2 (M + Na); puritate HPLC: 94,80%.

Schema 146



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (146g)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilat de metil (146b)

Compusul **146b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 7-bromo-1H-indol-5-carboxilat de metil **(146a)** (0,6 g, 2,361 mmoli; CAS# 885523-35-3) în DMF (9,5 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,236 g, 5,90 mmoli) și Tosil-Cl (0,540 g, 2,83 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilat de metil **(146b)** (0,83 g, 86% randament) sub forma unui solid cafeniu care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilic (146c)

Compusul **146c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilat de metil **(146b)** (800 mg, 1,960 mmoli) în MeOH/THF (30 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (329 mg, 7,84 mmoli) în apă (30 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilic **(146c)** (738 mg, 96%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); MS (ES-): 392,1 & 394,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (146d)

Compusul **146d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilic **(146c)** (218 mg, 0,553 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,073 mL, 0,664 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,087 mL, 0,664 mmoli) și $NaBH_4$ (63 mg,

1,659 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol **(146d)** (251 mg) sub forma unei gume incolore, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 402,1 (M+Na), MS (ES-): 378,2 & 380,2 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (146e)

Compusul **146e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol **(146d)** (179 mg, 0,995 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând trifenilfosfină (189 mg, 0,719 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,739 g, 4,1 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (264 mg, 0,719 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(146e)** (190 mg, 63% pentru două etape) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

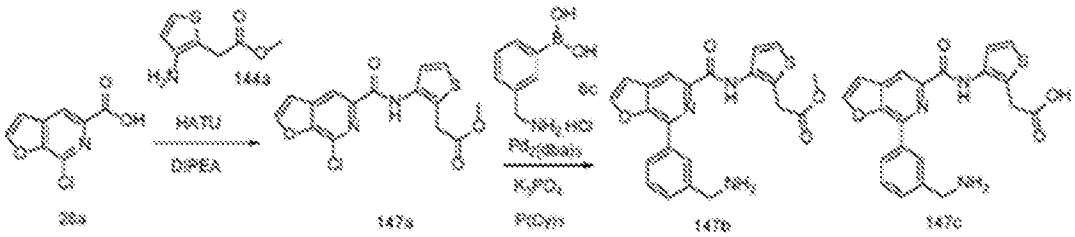
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (146f)

Compusul **146f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(146e)** (180 mg, 0,332 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (93 mg, 0,498 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,188 mL, 0,564 mmoli), triciclohexilfosfină (55,8 mg, 0,199 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,100 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 2 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(146f)** (74 mg, 39%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 6,99 (m, 12H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,3 (M+1), MS (ES-): 567,5 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (146g)

Compusul **146g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(146f)** (37 mg, 0,065 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,325 mL, 0,651 mmoli, soluție apoasă 2 M) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1, apoi 3:2)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(146g)** (12 mg, 34%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,00 (m, 8H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 541,3 (M+1).

Schema 147 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetic (147c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil (147a)

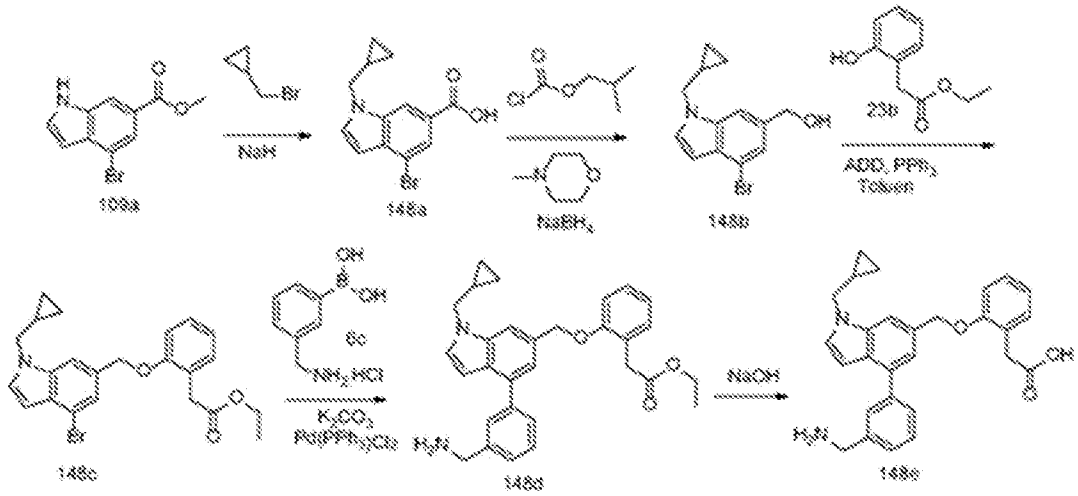
Compusul **147a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxilic **(28a)** (100 mg, 0,481 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(3-aminotiofen-2-il)acetat de metil **(144a)** (140 mg, 0,817 mmoli), DIPEA (0,335 mL, 1,923 mmoli) și HATU (366 mg, 0,962 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(147a)** (112 mg, 66%) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); MS (ES+): 373,1 (M+Na), MS (ES-): 349,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetic (147c)

Compusul **147c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(147a)** (0,108 g, 0,308 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,070 g, 0,462 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,711 mL, 0,924 mmoli), triciclohexilfosfină (0,052 g, 0,185 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,056 g, 0,062 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 8 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetat de metil **(147b)** (0,027 g, 0,064 mmoli, 21% randament); MS (ES+): 422,2 (M+1); MS (ES-): 456,3 (M+Cl) și acid 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridină-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetic (**147c**) (0,012 g, 10% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,60 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,63 - 8,56 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 - 8,37 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 2H), 3,89 (s, 2H); MS (ES+): 408,2 (M+1); MS (ES-): 406,3 (M-1); 442,2 (M+Cl), 813,4 (2M-1).

Schema 148



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (148e)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxilic (148a)

Compusul **148a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (15 g, 59,0 mmoli) în DMF (50 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral) (5,90 g, 148 mmoli) și (bromometil)ciclopropan (16,69 mL, 177 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-50%] acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxilic **(148a)** (10 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES-): 292,2, 294,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol (148b)

Compusul **148b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxilic **(148a)** (15 g, 51,0 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (6,73 mL, 61,2 mmoli) în THF (100 mL), cloroformiat de izobutil (8,04 mL, 61,2 mmoli) și $NaBH_4$ (5,79 g, 153 mmoli) în apă (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-100%] (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol **(148b)** (9,7 g, 68% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,51 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 - 1,11 (m, 1H), 0,57 - 0,32 (m, 4H); MS (ES+): 280,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (148c)

Compusul **148c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol **(148b)** (2,51 g, 13,92 mmoli) în toluen (30 mL) utilizând trifenilfosfină (3,65 g, 13,92 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** 2,51 g, 13,92 mmoli) și o soluție de (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (3,51 g, 13,92 mmoli) în toluen (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10% timp de 40 min, apoi 10%-50%] 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(148c)** (1,68 g, 36% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,65 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,3, 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (td, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,54 - 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 442,3, 444,3 (M+1); MS (ES-): 440,1, 442,0 (M-1).

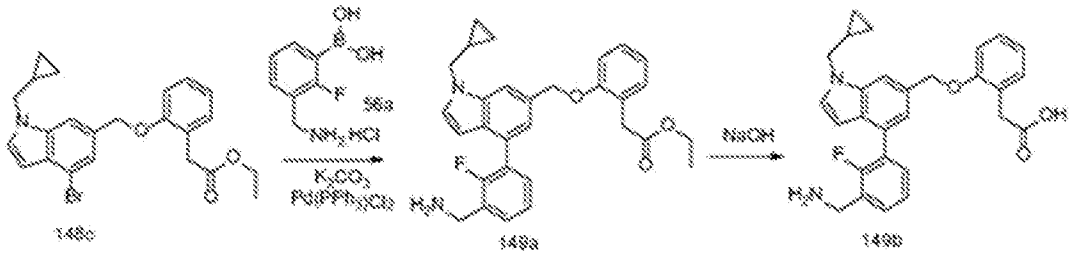
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (148d)

Compusul **148d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**148c**) (0,64 g, 1,45 mmoli) în dioxan (7 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (0,41 g, 2,17 mmoli), K_2CO_3 (0,60 g, 4,34 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,15 g, 0,22 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 4 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(148d)** (0,26 g, 38% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 4H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,37 - 1,13 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,56 - 0,34 (m, 4H).; MS (ES+): 469,5 (M+1); MS (ES-): 503,4 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (148e)

Compusul **148e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(148d)** (0,16 g, 0,34 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,07 g, 1,71 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(148e)** (0,07 g, 47% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 - 4,04 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,36 - 1,19 (m, 1H), 0,57 - 0,29 (m, 4H).; MS (ES+): 441,4 (M+1); MS (ES-): 439,4 (M-1), 475,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 88,53%.

Schema 149



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (149b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (149a)

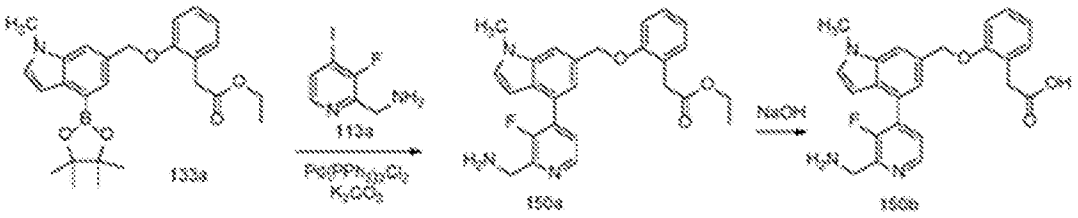
Compusul **149a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**148c**) (0,64 g, 1,45 mmoli) în dioxan (7 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,45 g, 2,17 mmoli), K_2CO_3 (0,60 g, 4,34 mmoli) în apă (0,7 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,15 g, 0,22 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%]

urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(149a)** (0,36 g, 51% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,57 - 0,35 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 118,84; MS (ES+): 487,4 (M+1); MS (ES-): 521,5 (M+Cl). Puritate HPLC: 96,57%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (149b)

Compusul **149b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(149a)** (0,24 g, 0,49 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,10 g, 2,47 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(149b)** (0,08 g, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,35 - 1,19 (m, 1H), 0,56 - 0,34 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 459,4 (M+1); MS (ES-): 457,3 (M-1), 493,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 92,06%.

Schema 150



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (150b)

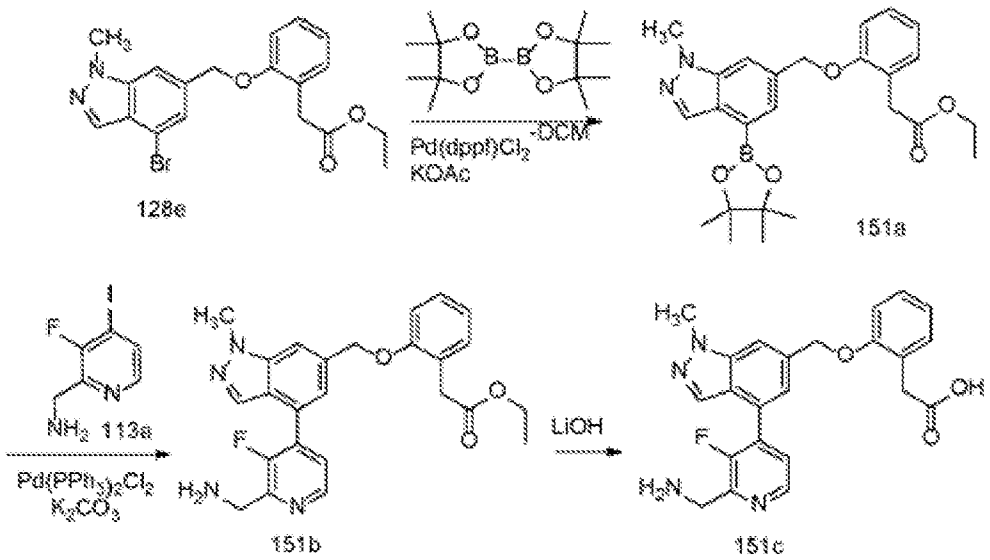
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (150a)

Compusul **150a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(133a)** (0,65 g, 1,45 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (0,30 g, 1,21 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) 0,13 g, 0,18 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,42 g, 3,01 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(150a)** (0,12 g, 22% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 448,5 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (150b)

Compusul **150b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(150a)** (0,12 g, 0,27 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (0,05 g, 1,34 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(150b)** (0,03 g, 23% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (sl 4H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,37 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,4 (M+1), 442,3 (M+Na); MS (ES-): 418,4 (M-1), 454,4 (M+Cl). Puritate HPLC: 92,20%.

Schema 151 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (151c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (151a)

Compusul **151a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(128e)** (2,00 g, 4,96 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (1,889 g, 7,44 mmoli), acetat de potasiu (1,460 g, 14,88 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,608 g, 0,744 mmoli) în dioxan anhidru (30 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(151a)** (1,105 g, 50% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 451,5 (M+1), 473,5 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (151b)

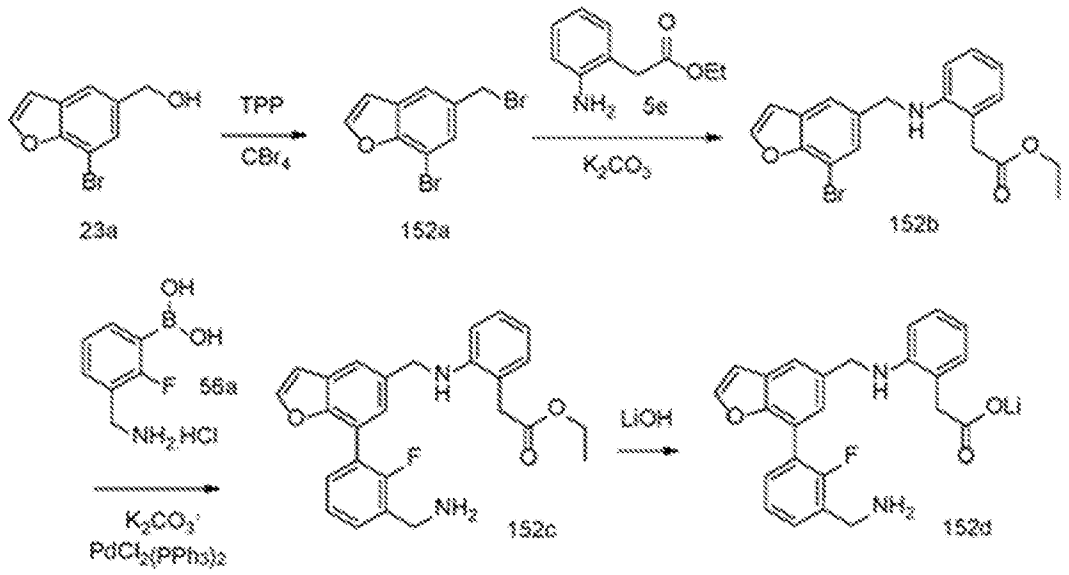
Compusul **151b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(151a)** (0,7 g, 1,554 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (0,47 g, 1,865 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,164 g, 0,233 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,644 g, 4,66 mmoli) în apă (5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] compusul **151b** (0,219 g, 31% randament) ca bază liberă sub forma unui solid ceros galben. 105 mg din baza liberă s-au purificat mai departe prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(151b)** (0,060 g, 57% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,06 (dd, J = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,47 - 4,31 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,80; MS (ES+): 449,2 (M+1); MS (ES-): 447,3 (M-1); puritate HPLC: 89,52%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (151c)

Compusul **151c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(151b)** (0,107 g, 0,239 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,596 mL, 1,193 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(151c)** (0,052 g, 52% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (sl 3H,

schimbabil cu D_2O), 8,06 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,76 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,67; MS (ES+): 421,3 (M+1), 841,6 (2M+1); MS (ES-): 419,4 (M-1), 455,3 (M+Cl), 839,6 (2M-1); puritate HPLC: 94,47%.

Schema 152 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu (152d)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran (152a)

La o soluție de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (3,00 g, 13,21 mmoli), CBr_4 (8,76 g, 26,4 mmoli) în DCM (100 mL) s-a adăugat la 0 °C o soluție de trifenilfosfină (6,93 g, 26,4 mmoli) în DCM (50 mL) în decursul unei perioade de 15 minute și s-a agitat la 0 °C timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (200 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,38 g, 62% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil (152b)

La o soluție agitată de 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (1,125 g, 6,28 mmoli) în DMF (10 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (4,34 g, 31,4 mmoli) urmat de 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,82 g, 6,28 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h și s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și saramură (100 mL). Straturile organice s-au uscat, s-au filtrat, s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(152b)** (1,9 g, 4,89 mmoli, 78% randament) sub forma unui ulei galben gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 6,52 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

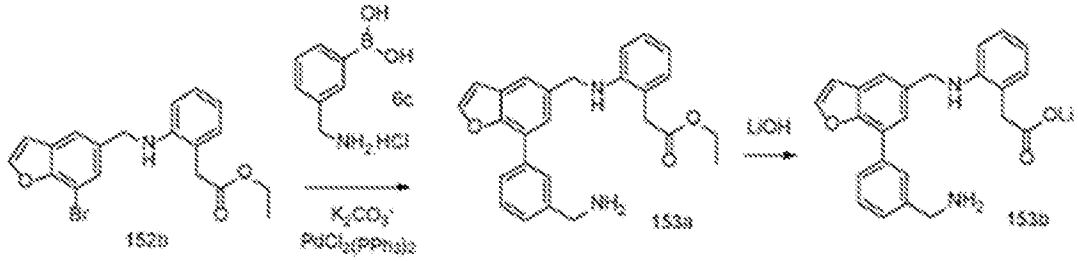
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil (152c)

Compusul **152c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(152b)** (0,700 g, 1,803 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,481 g, 2,344 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (0,190 g, 0,270 mmoli) și K_2CO_3 (0,748 g, 5,41 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar încălzind la 125 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(152c)** (0,503 g, 65% randament) sub formă de solid albicios gras; MS (ES+): 433,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu (152d)

La o soluție de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(152c)** (0,165 g, 0,382 mmoli) în THF (10 mL) și MeOH (20 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (2M, 0,954 mL, 1,908 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h și s-a evaporat în vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] și produsul s-a liofilizat pentru a da 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu **(152d)** (0,033 g, 0,080 mmoli, 21,08% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,37 - 7,21 (m, 1H), 7,06 - 6,84 (m, 3H), 6,58 - 6,39 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,41 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 119,51; MS (ES+): 405,2 (M+1); MS (ES-): 403,3 (M-1); puritate HPLC: 87,33%; Analiza a calculat pentru: $C_{24}H_{20}FLiN_2O_3 \cdot 0{,}75H_2O$: C, 68,00; H, 5,11; N, 6,61; Găsit: C, 67,69; H, 5,44; N, 6,48.

Schema 153 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu (153b)

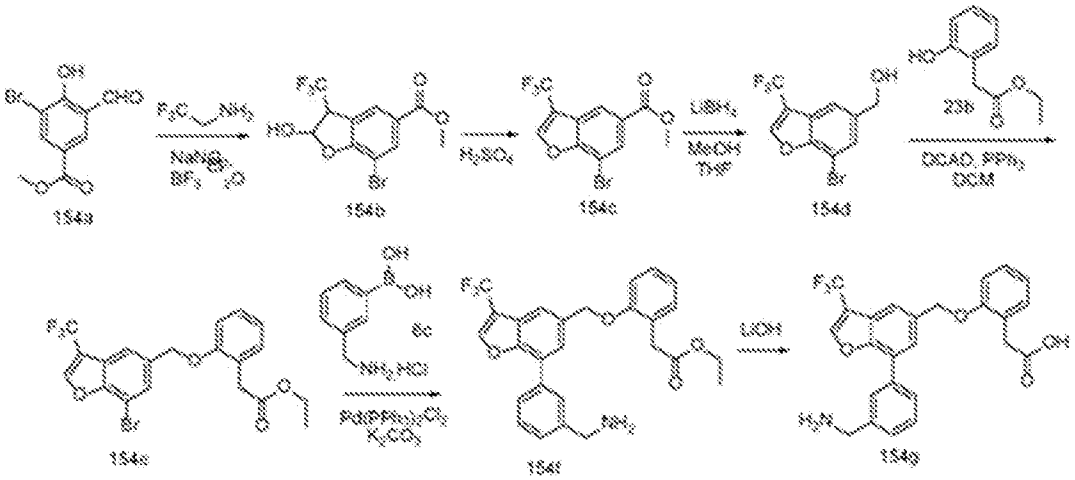
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil (153a)

Compusul **153a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(152b)** (0,600 g, 1,545 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (0,377 g, 2,009 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (0,163 g, 0,232 mmoli) și K_2CO_3 (0,641 g, 4,64 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar încălzind la 125 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(153a)** (0,531 g, 1,281 mmoli, 83% randament) sub forma unui solid albicios ceros; MS (ES+): 415,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu (153b)

La o soluție de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de etil **(153a)** (0,251 g, 0,606 mmoli) în THF (10 mL) și MeOH (20 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (1,514 mL, 3,03 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h și s-a evaporat la sec. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] și produsul s-a liofilizat pentru a da 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetat de litiu **(153b)** (0,051 g, 22% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,51 - 6,35 (m, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,33 (s, 2H); MS (ES+): 387,3 (M+1);MS (ES-): 385,4 (M-1); puritate HPLC: 92,66%; Analiza a calculat pentru: $C_{24}H_{21}LiN_2O_3 \cdot 0{,}25H_2O$: C, 72,63; H, 5,46; N, 7,06; Găsit: C, 72,62; H, 5,45; N, 6,95.

Schema 154 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (154g)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilat de metil (154b)

La o soluție de 2,2,2-trifluoroetanamină HCl (1,71 g, 17,26 mmoli; CAS# 373-88-6) în DCM (15 mL) la 0°C, s-a adăugat o soluție de nitrit de sodiu (1,27 g, 18,41 mmoli) în apă (1,5 mL). Amestecul s-a ținut în baie de gheață timp de 1 h, s-a răcit la -78°C și s-a adăugat 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoat de metil **(154a)** (0,522 g, 2,015 mmoli; CAS # 706820-79-3) și eterat de trifluorură de bor (1,2 mL, 9,47 mmoli) s-a adăugat. Amestecul s-a agitat la -78°C timp de 12 h, s-a încălzit la temperatura camerei în decursul unei perioade de 12 h. Reacția s-a stins cu metanol (8 mL), s-a diluat cu soluție saturată apoasă de $NaHCO_3$, și s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu acetat de etil/hexani, 0-30%] pentru a da 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilat de metil **(154b)** (503 mg, 73% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 4,67 - 4,46 (m, 1H), 3,85 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69,45.

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil (154e)

O soluție de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilat de metil **(154b)** (495 mg, 1,451 mmoli) în acid sulfuric (5 mL, 94 mmoli) s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul s-a turnat în apă rece gheață și solidul alb obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat în vid pentru a furniza 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(154c)** (462 mg, 99% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (154d)

Compusul **154d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(154c)** (927 mg, 2,87 mmoli) în THF (12 mL) utilizând $LiBH_4$ (2,20 mL, 8,80 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (385 µl, 9,52 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (836 mg, 99% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (q, J = 1,6 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (154e)

Compusul **154e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (80 mg, 0,271 mmoli) în DCM (6 mL) utilizând trifenilfosfină (82 mg, 0,313 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (74 mg, 0,411 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (117 mg, 0,319 mmoli) în DCM (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu acetat de etil/hexani, 0-40%] 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(154e)** (67 mg, 54% randament) sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,37 - 7,17 (m,

2H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,25.

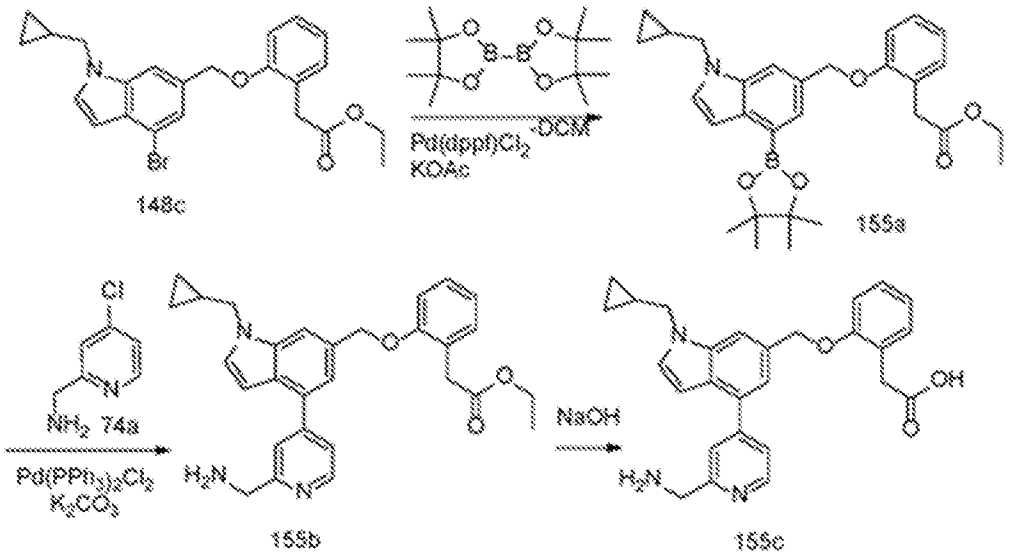
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (154f)

Compusul **154f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**154e**) (220 mg, 0,481 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (111 mg, 0,735 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (206 mg, 1,491 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (60 mg, 0,085 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(154f)** (145 mg, 62% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. O probă analitică s-a obținut prin purificare suplimentară prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da compusul **154f** ca sare de HCl sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,89 (m, 2H), 7,88 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,45 (m, 2H), 7,34 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,2 (M+1); (ES-): 482,3 (M-1); puritate HPLC 98,43%.

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (154g)

Compusul **154g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(154f)** (96 mg, 0,199 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (40 mg, 1,670 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(154g)** (67 mg, 74% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 9,7, 1,6 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 456,1 (M+1); MS (ES-): 454,2 (M-1). Puritate HPLC 97,47%. Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl: C, 61,04; H, 4,30; Cl, 7,21; N, 2,85; Găsit: C, 60,83; H, 4,63; Cl, 7,61; N, 2,65.

Schema 155



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (155c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (155a)

Compusul **155a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**148c**) (3,5 g, 7,91 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (3,01 g, 11,87 mmoli), acetat de potasiu (2,33 g, 23,74 mmoli) și

$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,97 g, 1,19 mmoli) în dioxan anhidru (50 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(155a)** (1,9 g, 49% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (q, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 7,2, 3,6, 1,6 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,12 - 3,94 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,52 - 0,28 (m, 4H); MS (ES+): 490,3 (M+1).

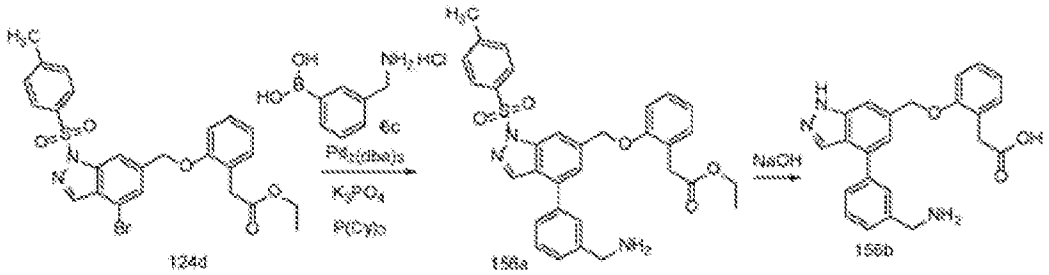
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (155b)

Compusul **155b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(155a)** (0,7 g, 1,43 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,13 mL, 1,10 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,12 g, 0,17 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmoli) în apă (0,7 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(155b)** (0,07 g, 14% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; MS (ES+): 470,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (155c)

Compusul **155c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(155b)** (0,07 g, 0,15 mmoli) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,02 g, 0,45 mmoli) în apă (0,6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(155c)** (0,05 g, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 1H), 0,57 - 0,33 (m, 4H); MS (ES-): 440,3 (M-1). Puritate HPLC: 98,99%.

Schema 156 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (156b)

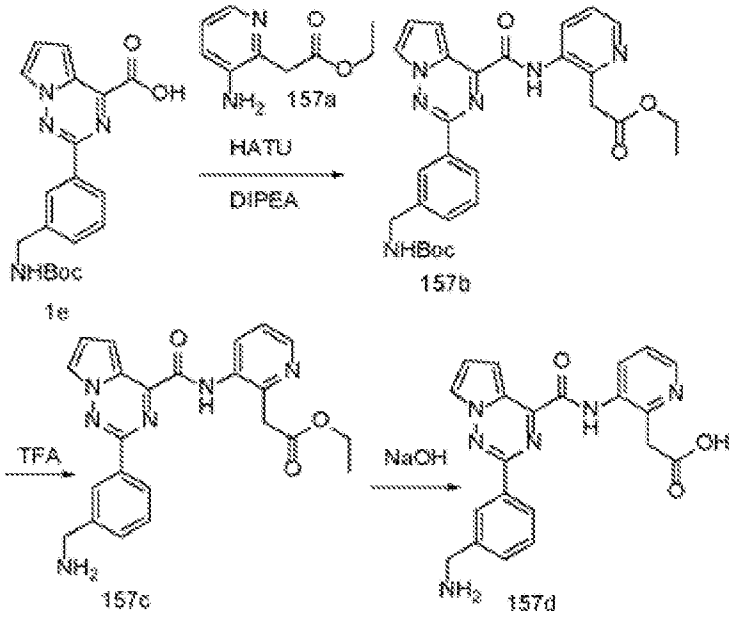
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (156a)

Compusul **156a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(124d)** (0,335 g, 0,616 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,140 g, 0,925 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 1,423 mL, 1,849 mmoli), triciclohexilfosfină (0,052 g, 0,185 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,056 g, 0,062 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(156a)** (0,266 g, 76% randament) sub forma unui solid albicios; MS (ES+): 570,3 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (156b)

La o soluție de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(156a)** (0,075 g, 0,132 mmoli) în THF (3,0 mL) și metanol (6,0 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (sol. apoasă 2 M) (0,658 mL, 1,317 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 6 h și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta THF/MeOH. Stratul apos s-a acidificat cu 2N soluție apoasă rece de HCl și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da prin liofilizare acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(156b)** (0,034 g, 0,088 mmoli, 66,7% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,44 - 8,22 (m, 4H, schimbabil cu D_2O, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); 775,5 (2M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1); 422,4 (M+Cl); 773,6 (2M-1); puritate HPLC: 93,41%; Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 2{,}25H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 55,15; H, 5,53; N, 8,39; Găsit: C, 54,94; H, 5,34; N, 8,00.

Schema 157 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetic (157d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil (157b)

Compusul **157b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (**1e**) (0,144 g, 0,391 mmoli) în DMF (2 mL) utilizând 2-(3-aminopiridin-2-il)acetat de etil **(157a)** (0,13 g, 0,469 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Mikami, Satoshi și colab.; în Journal of Medicinal Chemistry, 60(18), 7677-7702; 2017), DIPEA (0,341 mL, 1,954 mmoli) și HATU (0,781 g, 0,469 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica 12 g, eluând cu MeOH:EtOAc (9:1) în hexani de la 0 la 100%] 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil **(157b)** (0,15 g, 0,283 mmoli, 72,3% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 2H), 8,41 - 8,32 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 4H), 7,26 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 531,4 (M+1), 553,4 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil (157c)

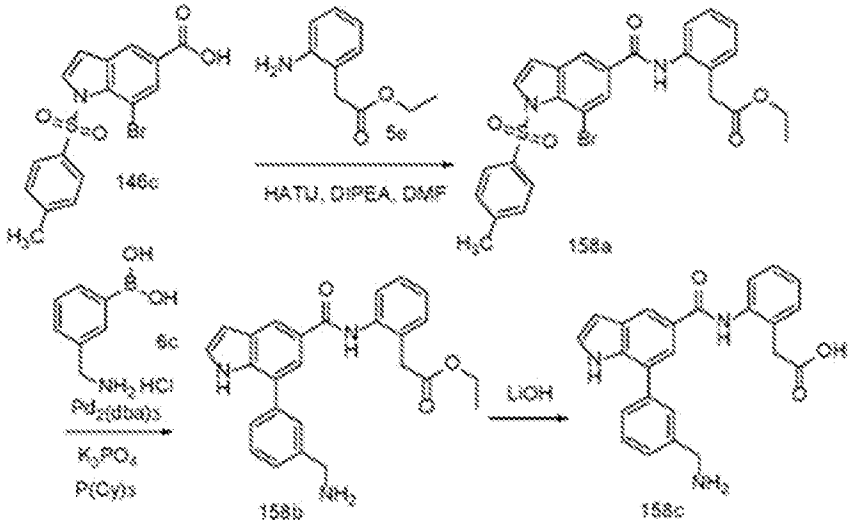
Compusul **157c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-(2-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil **(157b)** (0,15 g, 0,283 mmoli) în DCM (4 mL) utilizând TFA (0,218 mL, 2,83 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 30

g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil **(157c)** (0,028 g, 23% randament) ca sare de HCl; MS (ES+): 431,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetic (157d)

Compusul **157d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetat de etil **(157c)** (0,1 g, 0,232 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (3 mL) utilizând hidroxid de sodiu (2 M, 0,348 mL, 0,697 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] urmată de cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] acid 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)piridin-2-il)acetic **(157d)** (0,007 g, 8% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,42 - 8,36 (m, 1H), 8,34 - 8,22 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,4 (M-1), 803,5 (2M-1); puritate HPLC: 90,71%.

Schema 158



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetic (158c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (158a)

Compusul **158a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilic **(146c)** (200 mg, 0,507 mmoli) în DMF (15 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (182 mg, 1,015 mmoli), DIPEA (0,353 mL, 2,029 mmoli) și HATU (386 mg, 1,015 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica 12 g, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(158a)** (102 mg) sub forma unei gume brune. MS (ES+): 555,10 & 557,10 (M+1); MS (ES-): 553,20 & 555,20 (M-1).

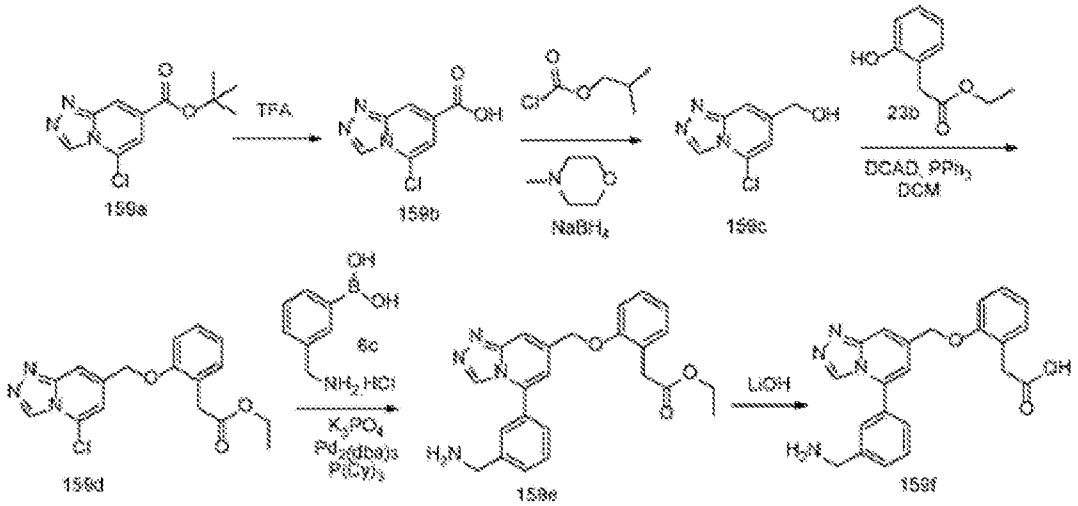
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (158b)

Compusul **158b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(158a)** (90 mg, 0,162 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (46 mg, 0,243 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,092 mL, 0,275 mmoli), triciclohexilfosfină (0,027 g, 0,097 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,045 g, 0,049 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 2 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25g, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(158b)** (5 mg, 3% pentru două etape) sub forma unui solid alb. MS (ES+): 428,3 (M+1) & 450,3 (M+Na); MS (ES$^-$): 426,5 (M-1) & 462,4 (M + Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetic (158c)

Compusul **158c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(158b)** (5 mg, 0,012 mmoli) în THF (2 mL) și metanol (2 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (5,01 mg, 0,117 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 3:1)] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetic **(158c)** (4 mg, 86%) sub forma unui solid brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,47 (s, 2H); MS (ES-): 398,4 (M-1).

Schema 159 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic (159f)

Etapa 1: Prepararea de acid 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-7-carboxilic (159b)

La o soluție de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-7-carboxilat de terț-butil **(159a)** (950 mg, 3,67 mmoli; CAS#1246759-50-1) în CH_2Cl_2 (30 mL) s-a adăugat acid 2,2,2-trifluoroacetic (4,24 mL, 55,0 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 17 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da acid 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-7-carboxilic **(159b),** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES-): 196,1 & 198,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol (159c)

Compusul **159c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridină-7-carboxilic **(159b)** (1,84 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,726 mL, 6,61 mmoli) în THF (30 mL), cloroformiat de izobutil (0,868 mL, 6,61 mmoli) și $NaBH_4$ (278 mg, 7,34 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol **(159c)** (84 mg, 25% pentru două etape) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,36 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,60 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil (159d)

Compusul **159d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol **(159c)** (80 mg, 0,436 mmoli) în DCM (5 mL) și THF (5 mL) utilizând trifenilfosfină (149 mg, 0,566 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** 2,51 g, 13,92 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 208 mg, 0,566 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(159d)** (140 mg, 93%) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,95 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,06 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,15 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 368,1 & 370,1 (M+Na); MS (ES-): 344,2 (M-1).

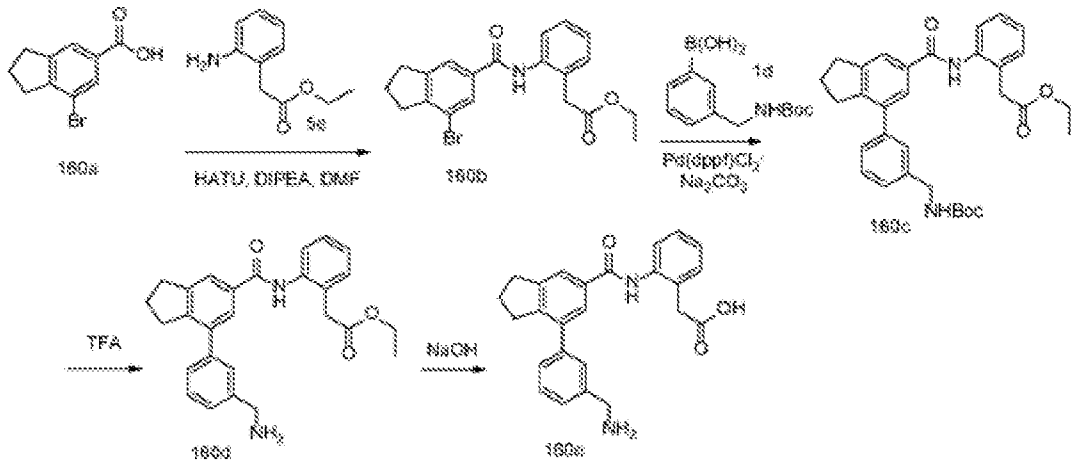
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil (159e)

Compusul **159e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(159d)** (116 mg, 0,335 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (94 mg, 0,503 mmoli), fosfat de tripotasiu (0,190 mL, 0,570 mmoli, soluție 3 M), apă (0,05 mL), și $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,101 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 2 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 1:1)] 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(159e)** (25 mg, 18%) sub forma unei gume incolore; MS (ES+): 417,3 (M+1) & 439,3 (M+Na); MS (ES-): 451,4 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic (159f)

Compusul **159f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(159e)** (25 mg, 0,060 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (15 mg, 0,36 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 3:1)] acid 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetic **(159f)** (12 mg, 52%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,16 (sl 1H), 7,04 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 6,91 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1) & 411,3 (M+Na); MS (ES-): 387,2 (M-1) & 423,2 (M+Cl).

Schema 160 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetic (160e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (160b)

Compusul **160b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilic **(160a)** (2,0 g, 8,29 mmoli; Preparat în conformitate cu procedeul expus de către Johansson, Anders și Persson, Joachim în cererea internațională PCT, 2004110344, 23 dec 2004) în DMF (40 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil (5e) (1,78 g, 9,95 mmoli), DIPEA (3,21 g, 24,88 mmoli) și HATU (3,78 g, 9,95 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica, eluând cu acetat de etil în *n*-hexan (0-20%]) 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(160b)** (1,2 g, 36%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (dd, *J*= 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,87 (m, 1H), 6,65 (dd, *J*= 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,51 (td, *J*= 7,4, 1,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,08 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,06 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), : MS (ES+) 404,0 (M+1); (ES-) 401,9 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (160c)

Compusul **160c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(160b)** (0,5 g, 1,24 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând acid (3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)boric **(1d)** (0,37 g, 1,49 mmoli), Na_2CO_3 (0,39 g, 3,72 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$ (0,10 g, 0,12 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 60 °C timp de

6 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în *n*-hexan] 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (**160c**) (0,15 g, 22,90%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 2H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,30 (d, *J*= 5,9 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (dt, *J* = 10,4, 7,4 Hz, 4H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,24 - 1,06 (m, 3H).

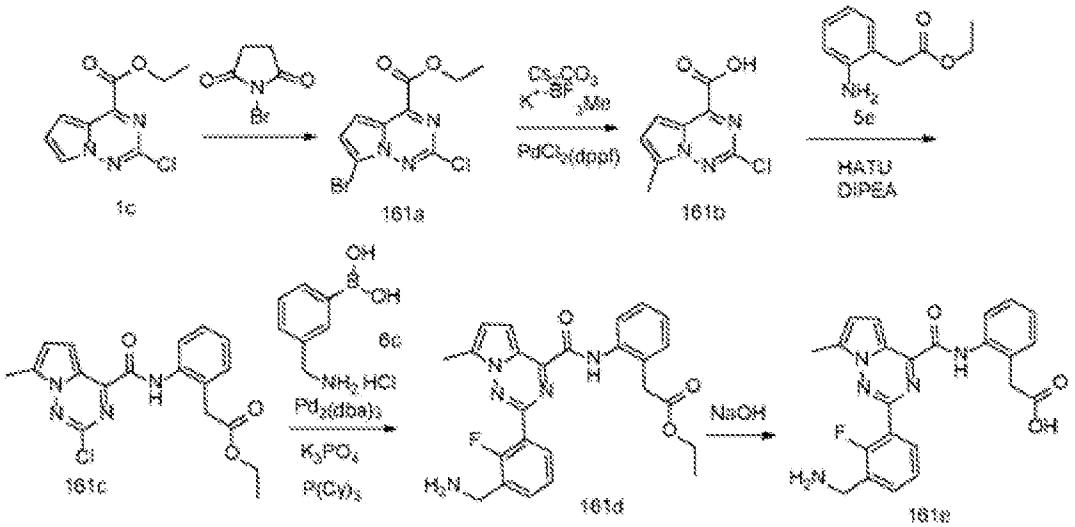
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (160d)

Compusul **160d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (**160c**) (0,070 g, 0,132 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,204 mL, 2,65 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(160d)** (0,057 g, 100% randament) ca sare de TFA sub forma unui solid galben; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetic (160e)

Compusul **160e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (**160d**) (,056 g, 0,131 mmoli) în THF (2 mL) și metanol (4 mL) utilizând hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,457 mL, 0,915 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 30 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetic (**160e**) (0,012 g, 23% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,04 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,34 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 4H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (td, *J*= 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,01 (t, *J*= 7,3 Hz, 4H), 2,15 - 1,98 (m, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 801,5 (2M+1); MS (ES-): 399,4 (M-1), 799,6 (2M-1); puritate HPLC: 99,35%.

Schema 161 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (161e)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (161a)

La o soluție de 2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil (**1c**) (1,5 g, 6,65 mmoli) în acetonitril (30 mL) la 0 °C s-a adăugat o soluție de NBS (1,302 g, 7,31 mmoli) în acetonitril (10 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g eluând cu acetat de etil și hexani) pentru a da 7-bromo-2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(161a)** (650 mg, 32% randament) sub forma unui solid portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic (161b)

La o soluție de 7-bromo-2-cloropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilat de etil **(161a)** (0,5 g, 1,642 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat o soluție de carbonat de cesiu (1,605 g, 4,93 mmoli) în apă (1 mL), trifluoro(metil)borură de potasiu (0,400 g, 3,28 mmoli), $PdCl_2$(dppf) (0,120 g, 0,164 mmoli) și s-a încălzit cu agitare la 100 °C timp de 16h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a partiționat între apă (100 mL) și EtOAc (80 mL). Stratul apos s-a extras cu EtOAc (40 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu EtOAc în hexani 0 la 60%] pentru a da acid 2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(161b)** (410 mg) sub forma unui solid brun închis; MS (ES-): 210,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (161c)

Compusul **161c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxilic **(161b)** (400 mg, 1,890 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil (**5e**) (508 mg, 2,84 mmoli), DIPEA (0,990 mL, 5,67 mmoli) și HATU (1078 mg, 2,84 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica 24 g, eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-60%] 2-(2-(2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(161e)** (125 mg, 18% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 395,2 (M+Na).

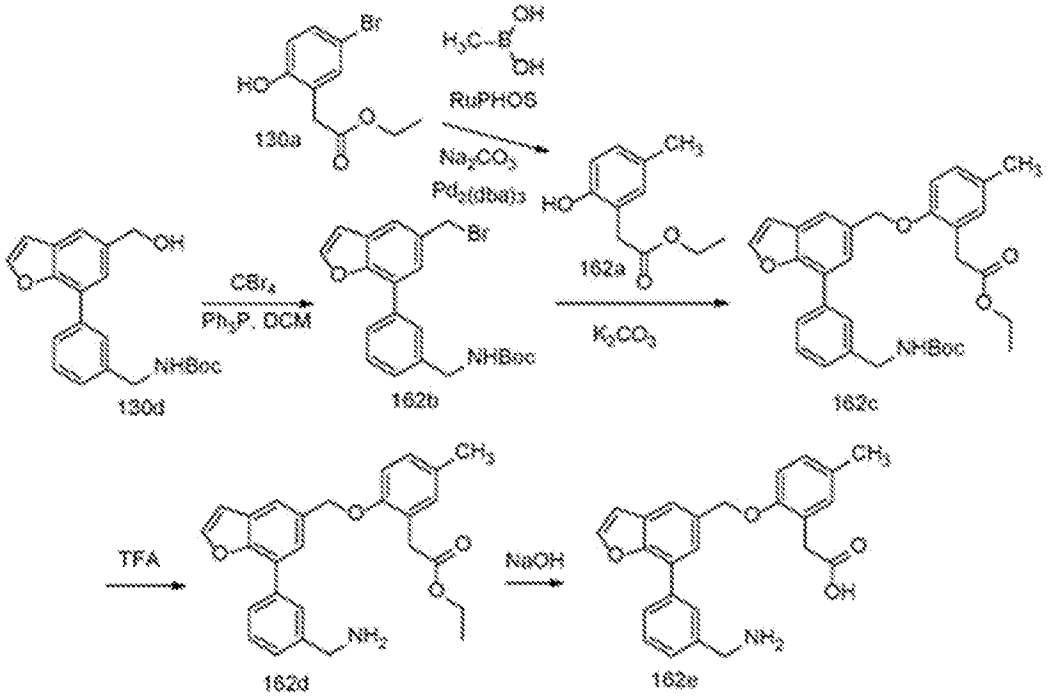
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (161d)

Compusul **161d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(2-cloro-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil (**161e**) (60 mg, 0,161 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (**6c**) (50 mg, 0,241 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,134 mL, 0,402 mmoli), triciclohexilfosfină (0,014 g, 0,048 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,015 g, 0,016 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 90 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 40 la 100%)] 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(161d)** (25 mg, 34% randament) sub forma unui material lipicios; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,23 - 8,10 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 462,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic (161e)

Compusul **161e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetat de etil **(161d)** (24 mg, 0,052 mmoli) în THF (2 mL) și etanol (1 mL) utilizând hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2,5 M) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirolo[2,1-f][1,2,4]triazină-4-carboxamido)fenil)acetic **(161e)** (22 mg, 98% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid portocaliu deschis; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES+): 434,3 (M+1), 456,2 (M+Na), (ES-): 432,4 (M-1).

Schema 162 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetic (162e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetat de etil (162a)

Compusul **162a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 130 din 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(130a)** (0,750 g, 2,89 mmoli) în toluen (20 mL) utilizând acid metilboric (0,260 g, 4,34 mmoli), diciclohexil(2',6'-diizopropoxibifenil-2-il)fosfină (RuPHOS) (0,135 g, 0,289 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,133 g, 0,145 mmoli) și o soluție de Na_2CO_3 (1,23 g, 11,58 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de azot și s-a încălzit la 100 °C timp de 1,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-30%] 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetat de etil **(162a)** (0,242 g, 43% randament) sub formă de ulei limpede gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (162b)

Compusul **162b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 152 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**130d**) (0,398 g, 1,126 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând CBr_4 (0,747 g, 2,252 mmoli) și trifenilfosfină (0,591 g, 2,252 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-30%] 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(162b)** (0,328 g, 70% randament) sub forma unui sirop galben pal gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil (162c)

Compusul **162c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(162b)** (0,309 g, 0,742 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând carbonat de potasiu (0,256 g, 1,856 mmoli) și 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetat de etil **(162a)** (0,144 g, 0,742 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil (**162e**) (0,228 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 552,3 (M+Na); MS (ES-): 528,4 (M-1).

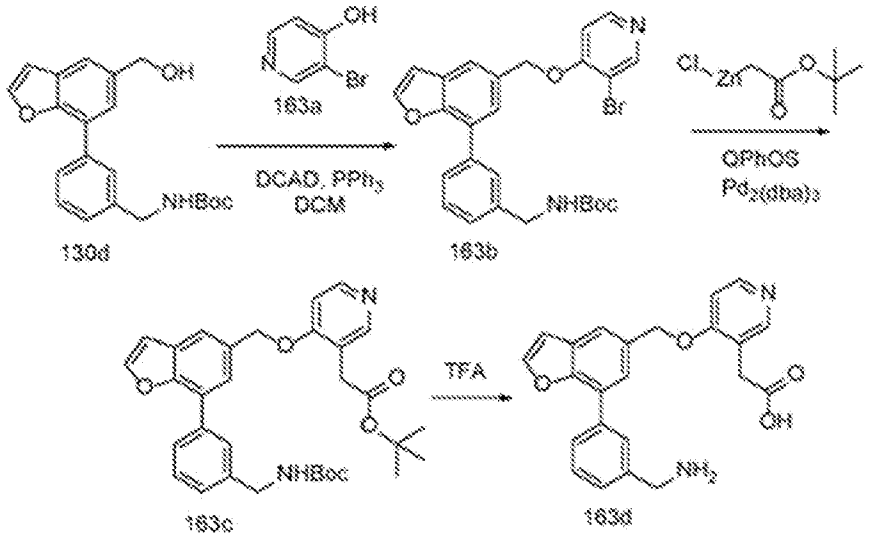
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil (162d)

Compusul **162d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil **(162e)** (0,223 g, 0,421 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,649 mL, 8,42 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil **(162d)** (0,221 g, 97% randament) ca sare de TFA sub forma unei ceruri galbene; MS (ES+): 430,3 (M+1), 452,3 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetic (162e)

Compusul **162e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetat de etil (**162d**) (0,108 g, 0,199 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,497 mL, 0,994 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetic (**162e**) (0,005 g, 6% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,28 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1), 803,5 (2M+1); MS (ES-): 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Schema 163 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic (163d)

Etapa 1: Prepararea de 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (163b)

Compusul **163b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (**130d**) (0,5 g, 1,415 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,408 g, 1,556 mmoli), 3-bromopiridin-4-ol **(163a)** (0,295 g, 1,698 mmoli; CAS# 36953-41-0) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 0,571 g, 1,556 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(163b)** (320 mg, 44% randament) sub forma unei ceruri albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 531,2, 533,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetat de *terț*-butil (163c)

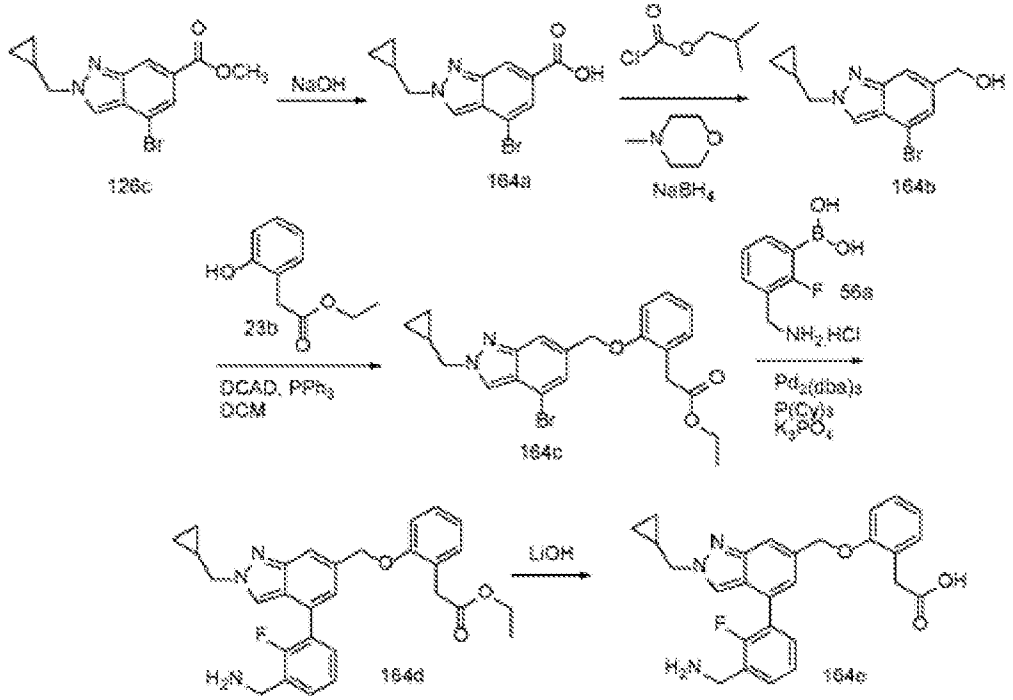
La o soluție agitată de 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**163b**) (150 mg, 0,294 mmoli) în THF (4 mL) s-a adăugat $Pd_2(dba)_3$ (27,0 mg, 0,029 mmoli), Q-Phos (20,93 mg, 0,029 mmoli), clorură de (2-terț-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (soluție 0,5 M în eter) (1,178 mL, 0,589 mmoli), s-a degazificat timp de 4 minute și s-a încălzit la 70 °C timp de 4 h. Reacția s-a răcit la

temperatura camerei și s-a diluat cu acetat de etil (30 mL) și saramură (5 mL). Amestecul s-a agitat timp de 10 min și s-a filtrat printr-un tampon mic de Celite. Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură (25 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul brut obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0-40 la 100%)] pentru a da 2-(4-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetat de *terț*-butil **(163c)** (100 mg, 62% randament) sub forma unui material lipicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (s, 9H); MS (ES+): 545,5 (M+1), 567,3 (M+Na), (ES-): 579,5 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic (163d)

Compusul **163d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetat de *terț*-butil **(163c)** (100 mg, 0,184 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,424 mL, 5,51 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic **(163d)** (32 mg, 45% randament) ca sare de HCl sub formă de solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (sl 3H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,12 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H); MS (ES+): 389,2 (M+1), 411,3 (M+Na), (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Schema 164 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (164e)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilic (164a)

Compusul **164a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilat de metil **(126c)** (0,802 g, 2,59 mmoli) în THF (10 mL) și metanol (20 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 5,19 mL, 10,38 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilic **(164a)** (0,755 g, 99% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,68 - 8,55 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (m, 1H), 0,62 - 0,53 (m, 2H), 0,52 - 0,45 (m, 2H); MS (ES+): 297,1, 295,1 (M+2); MS (ES-): 295,2, 293,2 (M-2).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol (164b)

Compusul **164b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilic **(164a)** (0,731 g, 2,477 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,327 mL, 2,97 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,390 mL, 2,97 mmoli) și $NaBH_4$ (0,281 g, 7,43 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] (4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol **(164b)** (0,377 g, 54% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53 - 1,28 (m, 1H), 0,64 - 0,51 (m, 2H), 0,49 - 0,41 (m, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (164e)

Compusul **164c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol **(164b)** (0,361 g, 1,284 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,370 g, 1,412 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (**23b**) (0,255 g, 1,412 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 0,519 g, 1,412 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%] 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(164e)** (0,232 g, 41% randament) sub forma unei ceruri albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,37 (m, 1H), 7,80 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 1H), 1,20 - 1,01 (m, 3H), 0,62 - 0,50 (m, 2H), 0,50 - 0,39 (m, 2H); MS (ES+): 465,2, 467,1 (M+Na).

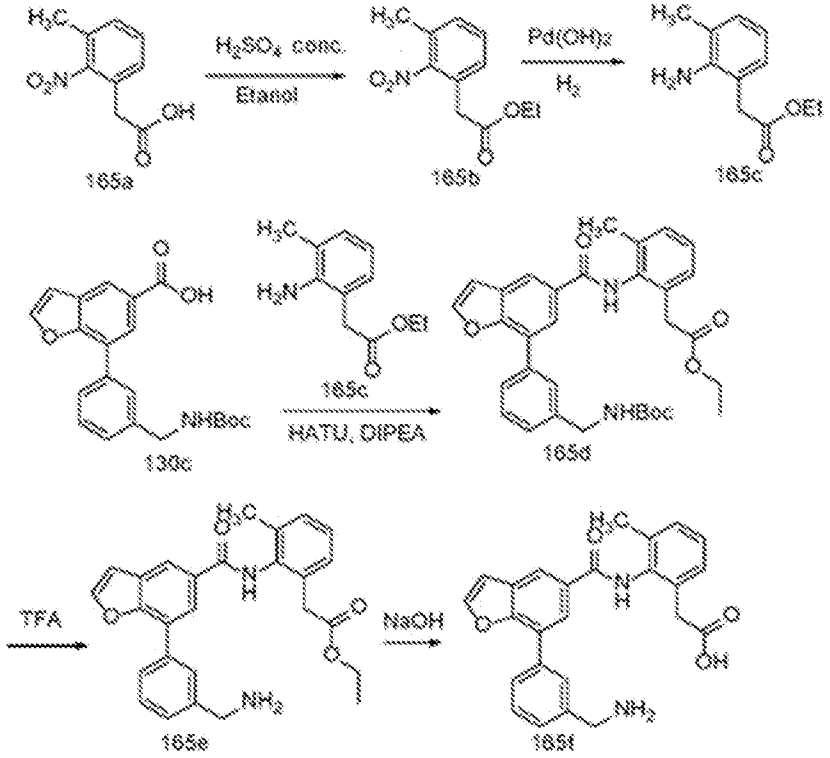
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (164d)

Compusul **164d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**164e**) (0,223 g, 0,503 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (0,127 g, 0,755 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 1,161 mL, 1,509 mmoli), triciclohexilfosfină (0,085 g, 0,302 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,092 g, 0,101 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-40%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**164d**) (0,125 g, 51,0% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,37 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,60 - 0,48 (m, 2H), 0,48 - 0,38 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,24; MS (ES+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); MS (ES-): 522,4 (M+Cl); puritate HPLC: 97,03%.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic (164e)

Compusul **164e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**164d**) (0,061 g, 0,125 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (7 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,026 g, 0,626 mmoli) în apă (1,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(164e)** (0,037 g, 64% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,48 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,48 - 8,41 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,83 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,51 - 1,31 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 2H), 0,48 - 0,40 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,03; MS (ES+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); MS (ES-): 458,4 (M-1), 494,3 (M+Cl).

Schema 165 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetic (165f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetat de etil (165b)

La o soluție de acid 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetic **(165a)** (1,00 g, 5,12 mmoli CAS# 18710-86-6) în etanol (30 mL) s-a adăugat H_2SO_4 (0,273 mL, 5,12 mmoli) și s-a încălzit la 80 °C timp de 16h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC și reziduul rezultat s-a diluat cu soluție saturată apoasă de $NaHCO_s$. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 x 50 mL), straturile organice combinate s-au uscat pe $MgSO_4$ anhidru, s-au filtrat, s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetat de etil **(165b)** (1,023 g, 89% randament) sub formă de sirop galben gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-amino-3-metilfenil)acetat de etil (165e)

La o soluție de 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetat de etil **(165b)** (0,500 g, 2,240 mmoli) în EtOAc (15 mL) s-a adăugat hidroxid de paladiu pe cărbune (0,315 g, 2,240 mmoli) și s-a agitat în atmosferă de hidrogen (balon) timp de 3h. Amestecul de reacție s-a filtrat pe tampon de Celite, tamponul s-a clătit cu EtOAc (3 x 25 mL) și filtratele combinate s-au concentrat și s-au uscat sub vid pentru a da 2-(2-amino-3-metilfenil)acetat de etil **(165c)** (0,079 g, 18% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,87 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil (165d)

Compusul **165d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxilic **(130c)** (0,12 g, 0,327 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând 2-(2-amino-3-metilfenil)acetat de etil (**165c**) (0,076 g, 0,392 mmoli), DIPEA (0,171 mL, 0,980 mmoli) și HATU (0,149 g, 0,392 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25 g eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(165d)** (0,142 g, 80% randament) sub forma unui solid galben pal; MS (ES+): 565,4 (M+Na); MS (ES-): 577,4 (M+Cl).

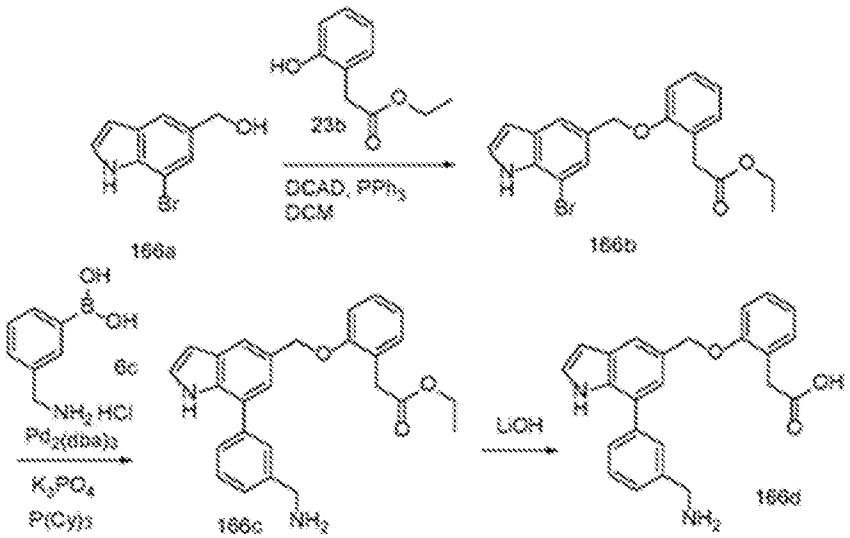
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil (165e)

Compusul **165e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(165d)** (0,139 g, 0,256 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,395 mL, 5,12 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-30%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil **(165e)** (0,088 g, 62% randament) sub formă de aduct de TFA; MS (ES+): 443,3 (M+1); MS (ES-): 477,4 (M+Cl).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetic (165f)

Compusul **165f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetat de etil (**165e**) (0,108 g, 0,199 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (soluție apoasă 2 M, 0,288 mL, 0,576 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetic (**165f**) (0,004 g, 8% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 10,05 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,35 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 6,95 (m, 6H, schimbabil cu D_2O, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+): 415,3 (M+1), 437,2 (M+Na); 829,4 (2M+1); MS (ES-): 413,3 (M-1), 449,3 (M+Cl), 827,5 (2M-1); puritate HPLC: 93,27%.

Schema 166



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (166d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (166b)

Compusul **166b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-1H-indol-5-il)metanol **(166a)** (440 mg, 1,946 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Fairfax, David John și colab.; în publicația cererii de brevet din S.U.A., 2014/0140956, 22 mai 2014) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (766 mg, 2,92 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (**23b**) (877 mg, 4,87 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (1072 mg, 2,92 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 4:1, apoi 0:1)] 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(166b)** (350 mg) sub forma unei gume brune; MS (ES+): 410,1 & 412,1 (M+Na); MS (ES-): 386,2 & 388,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (166c)

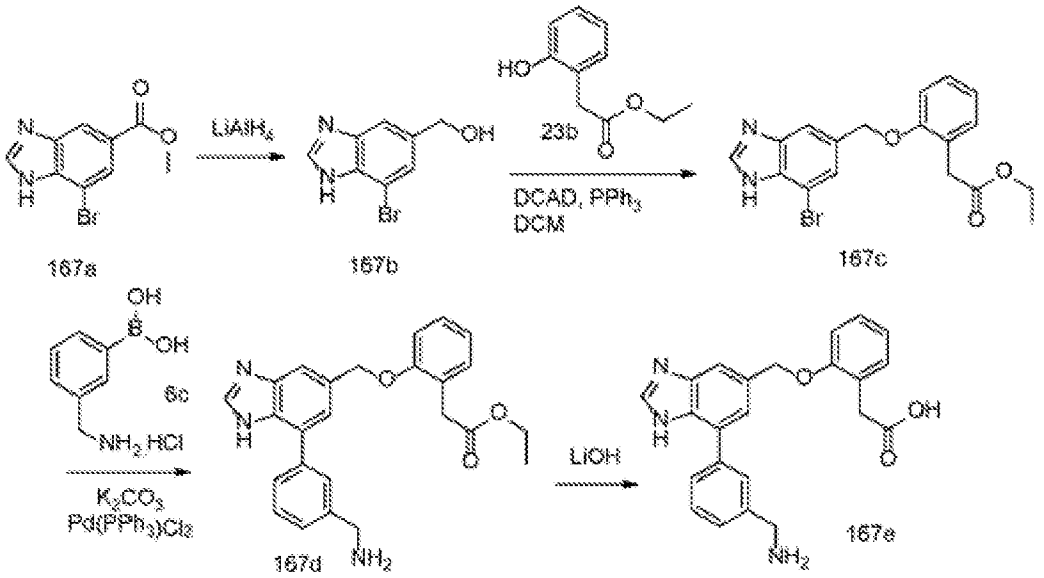
Compusul **166c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(166b)** (240 mg, 0,618 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (**6c**) (174 mg, 0,927 mmoli), fosfat de tripotasiu (soluție 1,3 M, 0,350 mL, 1,051 mmoli), triciclohexilfosfină (104 mg, 0,371 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (170 mg, 0,185 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 2 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a

dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(166c)** (60 mg) sub forma unui solid brun; MS (ES+): 415,4 (M+1) & 437,3 (M+Na); MS (ES-): 449,3 (M + Cl).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (166d)

Compusul **166d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(166c)** (55 mg, 0,133 mmoli) în THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (34 mg, 0,796 mmoli) în apă (6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(166d)** (11 mg, 2,3% pentru trei etape) sub forma unui solid brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7, 7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES-): 771,7 (2M-1).

Schema 167 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (167e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol (167b)

La o soluție de 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilat de metil **(167a)** (300 mg, 1,176 mmoli; CAS# 1354756-19-6) în THF (10 mL) răcită la 0 °C s-a adăugat hidrură de litiu aluminiu (44,6 mg, 1,176 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 18 h. S-a adăugat o cantitate suplimentară de hidrură de litiu aluminiu (90 mg) și reacția s-a continuat să se agite la TC timp de 6 h. Reacția s-a stins cu atenție cu soluție apoasă 20% de Na_2SO_4 (10 mL), apă (40 mL) și s-a extras cu acetat de etil (100 mL, 50 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] pentru a da (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol **(167b)** (195 mg, 73%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (sl 1H), 8,26 (s, 1H), 7,49 (sl 1H), 7,36 (sl 1H), 5,30 (sl 1H), 4,58 (s, 2H); MS (ES+): 249,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (167e)

Compusul **167c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol **(167b)** (180 mg, 0,793 mmoli) în DCM (9 mL), THF (4 mL) și DMF (4 mL) utilizând trifenilfosfină ((312 mg, 1,189 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (357 mg, 1,982 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (437 mg, 1,189 mmoli în DCM (9 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(167e)** (54 mg) sub forma unei gume brun deschis; MS (ES-): 387,2 & 389,2 (M-1).

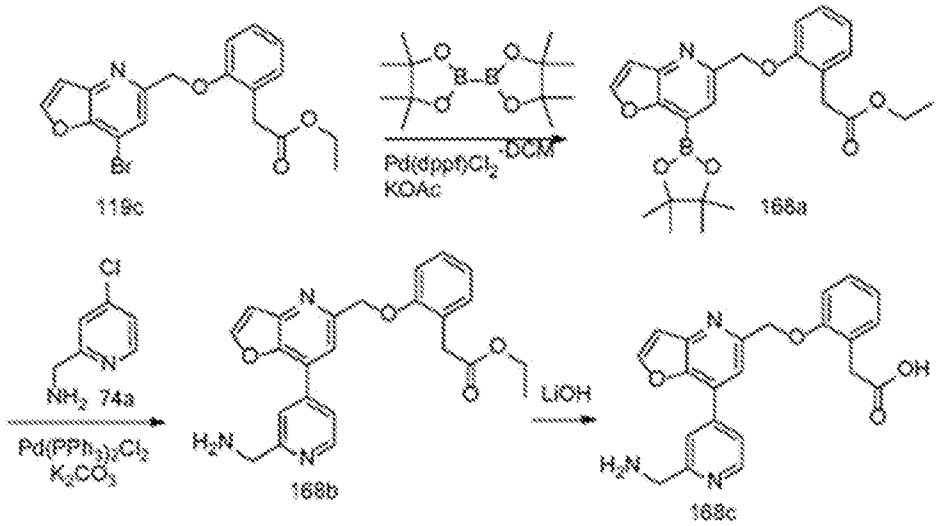
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (167d)

Compusul **167d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**167e**) (50 mg, 0,128 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (36,1 mg, 0,193 mmoli), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (27,0 mg, 0,039 mmoli) și carbonat de potasiu (35,5 mg, 0,257 mmoli) în apă (0,6 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 95 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**167d**) (7 mg, 2% pentru două etape) sub forma unei gume incolore; MS (ES+): 416,2 (M + 1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (167e)

Compusul **167e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**167d**) (7 mg, 0,017 mmoli) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (7,21 mg, 0,168 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/DMA 50 (1:0 la 1:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (**167e**) (4 mg, 61%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 5,30 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1); puritate HPLC: 87,87%.

Schema 168 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (168c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (168a)

Compusul **168a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(119c)** (430 mg, 1,102 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (420 mg, 1,65 mmoli), acetat de potasiu (324 mg, 3,31 mmoli) și $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (135 mg, 0,17 mmoli) în dioxan anhidru (10 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(168a)** (150 mg, 31% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 460,4 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (168b)

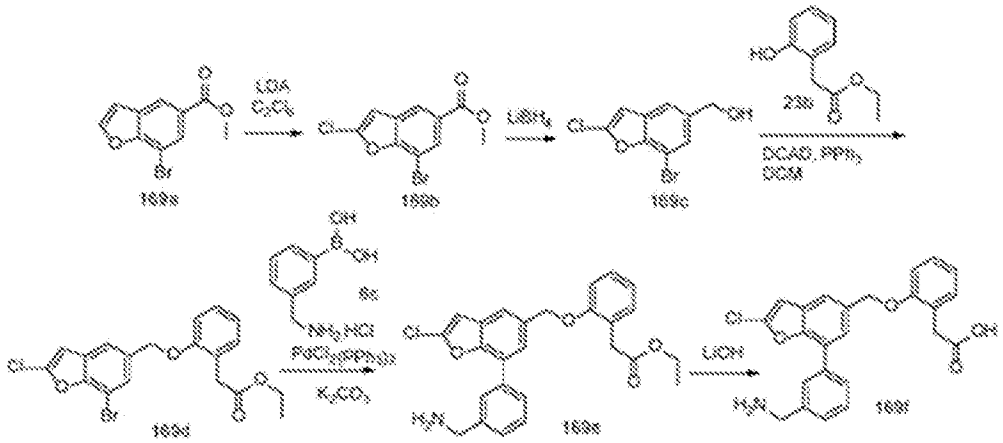
Compusul **168b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(168a)** (70 mg, 0,16 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (34 mg, 0,24 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (17 mg, 0,02 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmoli) în

apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(168b)** (21 mg, 31% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 418,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic (168c)

Compusul **168c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(168b)** (21 mg, 0,050 mmoli) THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (12,67 mg, 0,30 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetic **(168c)** (3 mg, 14% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 390,2 (M+1); (ES-): 388,2 (M-1).

Schema 169 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (169f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilat de metil (169b)

La o soluție agitată de 7-bromobenzofuran-5-carboxilat de metil **(169a)** (3,06 g, 12,00 mmoli; CAS# 286836-79-1) în THF uscat (10 mL) la -78°C sub N_2 s-a adăugat prin picurare LDA (1,5 M în THF, 11 mL, 16,50 mmoli). Amestecul s-a menținut la -78°C timp de 1,5 h, urmată de adiția unei soluții de percloroetan (4,06 g, 17,15 mmoli) în THF uscat (8 mL). Amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Reacția s-a stins cu soluție saturată de soluție apoasă de NH_4Cl și s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat pe Na_2SO_4 și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu acetat de etil/hexani, 0-30%] pentru a da 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilat de metil **(169b)** (1,56 g, 45% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol (169c)

Compusul **169c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilat de metil **(169b)** (1,67 g, 5,77 mmoli) în THF (20 mL) utilizând $LiBH_4$ (4,25 mL, 4 M, 17,00 mmoli) și MeOH (0,7 mL, 17,30 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol **(169c)** (1,01 g, 67,0% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (169d)

Compusul **169d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol **(169c)** (1,02 g, 3,90 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (1,12 g, 4,27 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (862 mg, 4,78 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 1,55 g, 4,22 mmoli) în DCM (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-

(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(169d)** (839 mg, 51% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (169e)

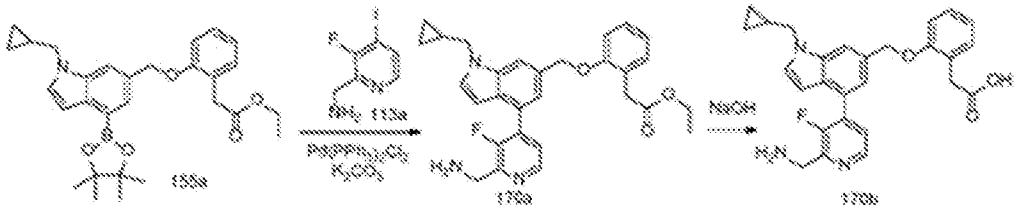
Compusul **169e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(169d)** (230 mg, 0,543 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (**6c**) (142 mg, 0,941 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (231 mg, 1,671 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (61 mg, 0,087 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] compusul **169e** (160 mg, 66% randament) sub forma unui ulei limpede. O probă analitică s-a obținut prin purificare utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**169e**)

sare de HCl sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS(ES+): 450,2 (M+1); puritate HPLC 100%. Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}ClNO_4$.HCl.H_2O: C, 61,91; H, 5,40; N, 2,78; Găsit: C, 62,28; H, 5,13; N, 2,82.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (169f)

Compusul **169f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**169e**) (112 mg, 0,249 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (60 mg, 2,505 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**169f**) (68 mg, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d$_6$, schimb D_2O) δ 8,01 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,43 (m, 4H), 7,36 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 422,1 (M+1); MS(ES-): 420,2 (M-1). Puritate HPLC 100%. Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}ClNO_4HCl.H_2O$: C, 60,51; H, 4,87; Cl, 14,89; N, 2,94; Găsit: C, 60,81; H, 4,75; Cl, 14,95; N, 3,04.

Schema 170



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (170b)

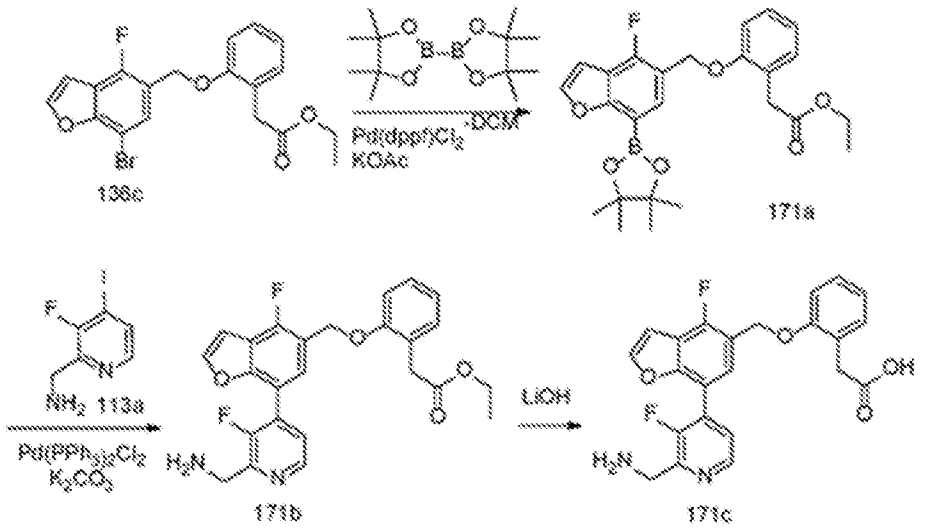
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (170a)

Compusul **170a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(155a)** (0,7 g, 1,43 mmoli) în dioxan (7 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (0,28 g, 1,10 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,12 g, 0,17 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmoli) în apă (0,7 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(170a)** (0,1 g, 19% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (170b)

Compusul **170b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(170a)** (0,1 g, 0,21 mmoli), THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,04 g, 1,03 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(170b)** (0,01 g, 12% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,38 - 1,16 (m, 1H), 0,58 - 0,31 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,89; MS (ES+): 460,3 (M+1); MS (ES-): 458,3 (M-1). Puritate HPLC: 96,70%.

Schema 171 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (171c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (171a)

Compusul **171a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**136c**) (510 mg, 1,25 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (477 mg, 1,88 mmoli), acetat de potasiu (369 mg, 3,76 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (153 mg, 0,19 mmoli) în dioxan anhidru (10 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(171a)** (400 mg, 70% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 477,2 (M+Na); (ES-): 453,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (171b)

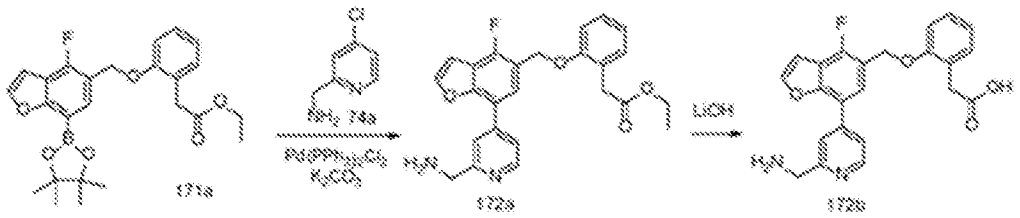
Compusul **171b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(171a)** (190 mg, 0,42 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (137 mg, 0,54 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (44 mg, 0,063 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (173 mg, 1,26 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**171b**) (88 mg, 47% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,56 (m, 4H, Parțial schimbabil cu D_2O), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,94 (td, J = 7,3,

1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,23, -128,69; MS (ES+): 453,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (171c)

Compusul **171c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**171b**) (60 mg, 0,13 mmoli), THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (7,23 mg, 0,17 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**171c**) (22 mg, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,51 (m, 4H, parțial schimbabil cu D_2O), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 4H), 6,93 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,30, -128,46; MS (ES+): 425,2 (M+1); (ES-): 423,3 (M-1).

Schema 172 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (172b)

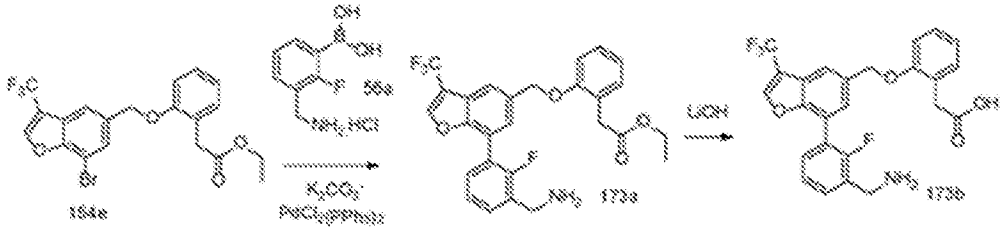
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (172a)

Compusul **172a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(171a)** (190 mg, 0,42 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (78 mg, 0,54 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (44,0 mg, 0,063 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (173 mg, 1,26 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(172a)** (70 mg, 39% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J*= 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 6,94 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,30 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,63; MS (ES+): 435,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (172b)

Compusul **172b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(172a)** (56 mg, 0,13 mmoli) THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (7,03 mg, 0,17 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**172b**) (15 mg, 27% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,34 - 7,16 (m, 4H), 6,94 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,35; MS (ES+): 407,2 (M+1); (ES-): 405,3 (M-1).

Schema 173 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (173b)

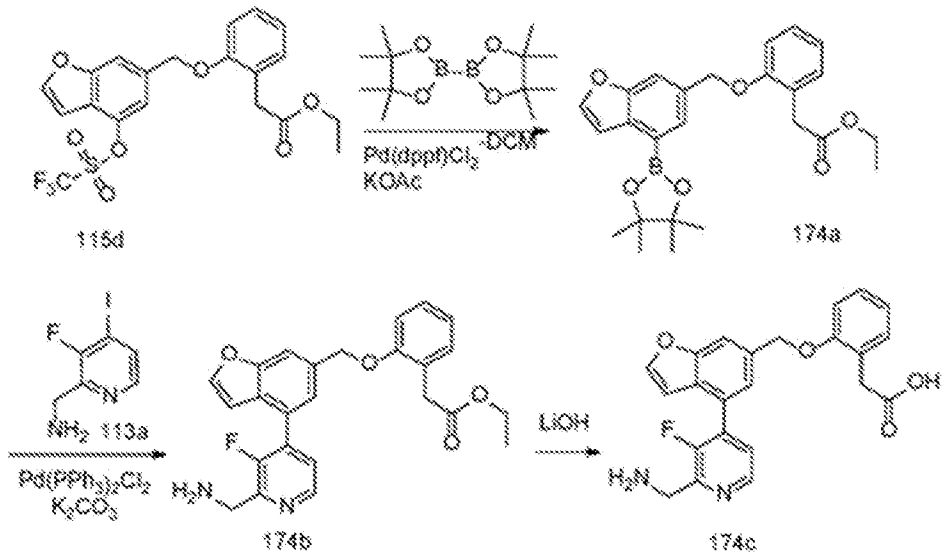
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (173a)

Compusul **173a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**154e**) (222 mg, 0,486 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (165 mg, 0,805 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (55 mg, 0,078 mmoli) și K_2CO_3 (220 mg, 1,592 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] compusul **173a** (181 mg, 74% randament) ca bază liberă sub forma unui ulei limpede. O probă analitică s-a obținut prin purificare a bazei libere utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(173a) ca sare de HCl** sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -118,78. MS (ES+): 502,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (173b)

Compusul **173b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(173a)** (121 mg, 0,241 mmoli) THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu (75 mg, 3,13 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**173b**) (53 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); 19F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. MS (ES+): 474,1 (M+1); MS(ES-): 472,2 (M-1). Puritate HPLC 99,28%. Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; Găsit: C, 58,34; H, 3,88; Cl, 6,80; N, 2,78.

Schema 174 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (174c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (174a)

Compusul **174a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**115d**) (500 mg, 1,091 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (415 mg, 1,636 mmoli), acetat de potasiu (321 mg, 3,27 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (134 mg, 0,164 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 15 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24g, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 5:1)] 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(174a)** (235 mg) sub forma unei gume incolore; MS (ES+): 459,4 (M+Na).

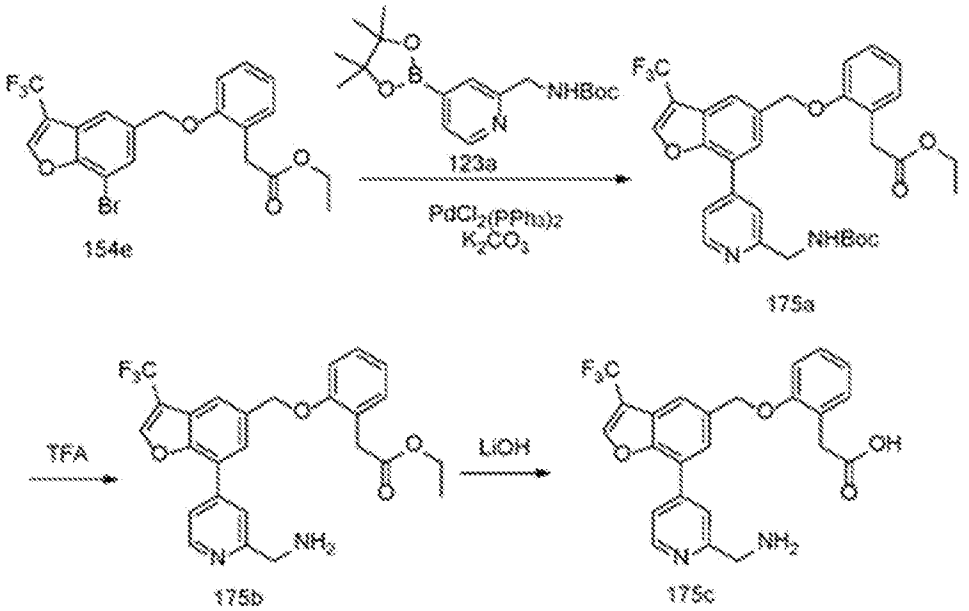
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (174b)

Compusul **174b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(174a)** (220 mg, 0,504 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (191 mg, 0,756 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (106 mg, 0,151 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (209 mg, 1,513 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(174b)** (51 mg) sub forma unei gume brun deschis; MS (ES^+): 435,20 (M + 1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (174c)

Compusul **174c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**174b**) (48 mg, 0,110 mmoli) THF/MeOH (3 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (28 mg, 0,663 mmoli) în apă (3,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(174c)** (5 mg, 1,3% pentru trei etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,89; MS (ES+): 407,2 (M+1); MS (ES-): 405,2 (M-1); puritate HPLC: 92,60%.

Schema 175 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (175c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (175a)

Compusul **175a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**154e**) (229 mg, 0,501 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(123a)** (380 mg, 1,137 mmoli), K_2CO_3 (245 mg, 1,773 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (56 mg, 0,080 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu acetat de etil în hexan din 20-100%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(175a)** (263 mg, 90% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 585,3 (M+1). Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**175b**)

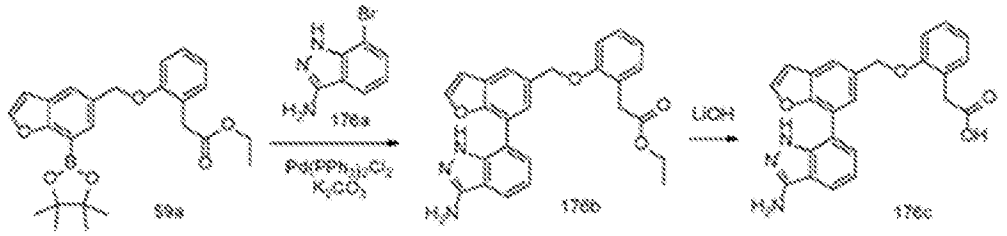
Compusul **175b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(175a)** (263 mg, 0,450 mmoli) în DCM (6 mL) utilizând TFA (0,5 mL, 6,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând DMA/DCM (0-80%)] compusul **175b** (205 mg, 94% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb. O probă analitică s-a obținut prin purificare suplimentară utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**175b**) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 8,06 - 7,83 (m, 3H), 7,36 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (175c)

Compusul **175c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**175b**) (140 mg, 0,289 mmoli) în THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (81 mg, 3,38 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**175c**) (71 mg, 54% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,82 (d, *J*

= 5,3 Hz, 1H), 8,65 (sl 3H), 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,92 (m, 3H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 457,2 (M+1); MS(ES-): 455,3 (M-1). Puritate HPLC 97,6%.

Schema 176 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (176c)

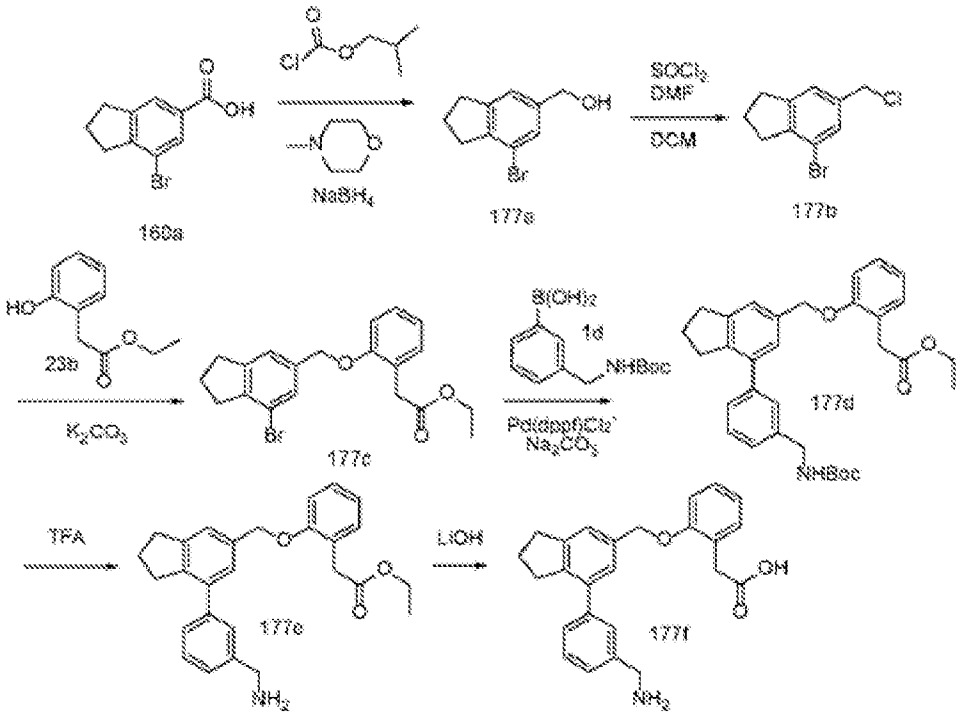
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (176b)

Compusul **176b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (241 mg, 0,552 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând 7-bromo-1H-indazol-3-amină **(176a)** (160 mg, 0,755 mmoli; CAS# 1234616-28-4), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (72 mg, 0,103 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu acetat de etil în hexan din 40-100%] compusul **176b** (209 mg, 86% randament) ca bază liberă sub forma unui ulei galben pal. O probă analitică s-a preparat prin purificare utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**176b**) ca sare de HCl sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,73 (m, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 442,2 (M+1); MS (ES-): 440,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (176c)

Compusul **176c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**176b**) (159 mg, 0,360 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (92 mg, 2,19 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**176c**) (79 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 2H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 - 7,10 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); MS (ES+): 414,2 (M+1); MS(ES-): 412,2 (M-1).

Schema 177 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetic (177f)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol (177a)

Compusul **177a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilic **(160a)** ((5,0 g, 20,74 mmoli) utilizând N-metilmorfolină ((2,30 g, 22,81 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (3,11 g, 22,81 mmoli) și $NaBH_4$ (1,17 g, 31,11 mmoli) în apă (6,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu 0-30% acetat de etil în *n*-hexan] (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol **(177a)** (1,9 g, 42%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,26 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-inden (177b)

La o soluție agitată de (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol **(177a)** (2,0 g, 8,80 mmoli) în DCM (40,0 mL) s-a adăugat la 0 °C clorură de tionil (3,1g, 26,42 mmoli), o picătură de DMF și s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a concentrat sub vid pentru a da 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-inden **(177b)** (1,93 g, 89%) sub forma unui ulei incolor.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (177c)

La o soluție agitată de 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-inden **(177b)** (crude din etapa de mai sus, 1,9 g, 7,73 mmoli,) în DMF (19,0 mL) s-a adăugat la temperatura camerei carbonat de potasiu (5,3 g, 38,69 mmoli) și 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (2,0 g, 11,59 mmoli), s-a agitat timp de 14 h și s-a stins cu apă (100 mL). Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil (2 x 200,0 mL) și extractele organice combinate s-au spălat cu saramură (100 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat sub vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană eluând cu acetat de etil 0-20% în *n*-hexan pentru a obține 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(177c)** (1,4 g, 49,12%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (177d)

Compusul **177d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(177c)** (0,5 g, 1,28 mmoli) în acetonitril

(14 mL), dioxan (6 mL) utilizând acid (3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)boric (**1d**) (0,48 g, 1,92 mmoli), Na_2CO_3 (0,40 g, 3,85 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$ (0,10 g, 0,12 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 14 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în *n*-hexan] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**177d**) (0,13 g, 20%) sub forma unui lichid incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 6H), 7,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 4H), 2,00 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,03 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

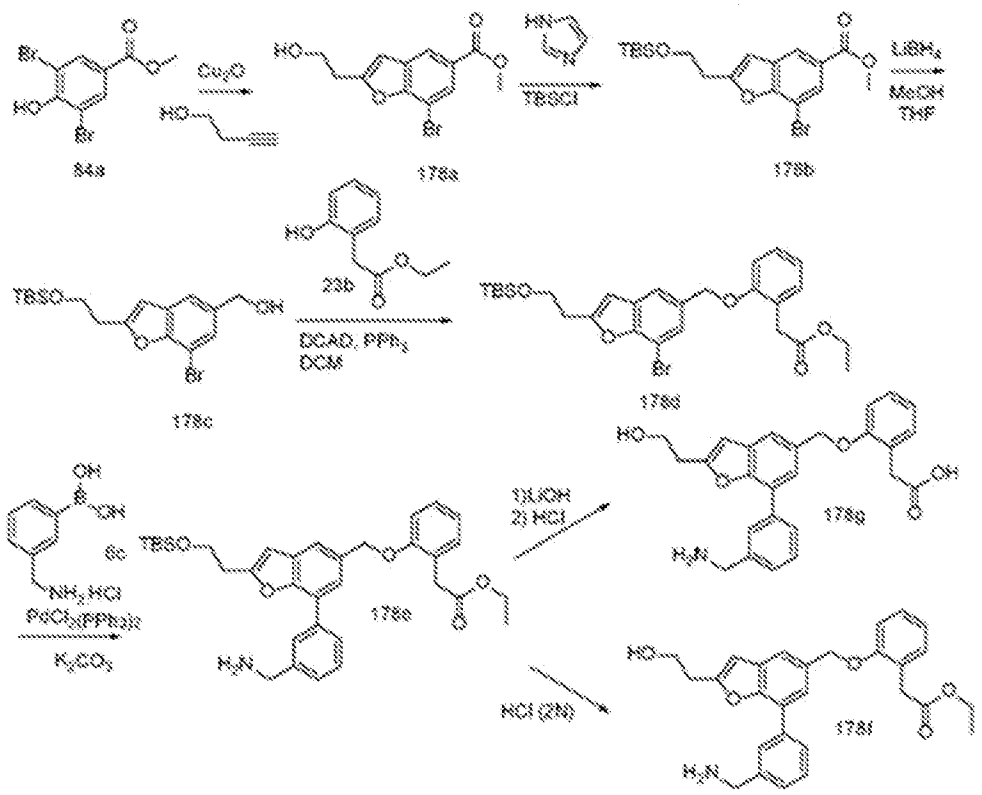
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (177e)

Compusul **177e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(177d)** (0,1 g, 0,194 mmoli) în DCM (7 mL) utilizând TFA (0,223 mL, 2,91 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(177e)** (0,103 g, 100% randament) ca sare de TFA sub forma unui solid; MS (ES+): 416,3 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetic (177f)

Compusul **177f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(177e)** (0,194 mmoli) în THF/metanol (3:1 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (163 mg, 3,88 mmoli) în apă (3,9 mL, 1 N). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 30 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] și [C18 (12 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetic (**177f**) (1 mg, 1,2% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (t, *J*= 7,2 Hz, 4H), 2,01 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H); MS (ES+): 388,2 (M+1); (ES-): 386,30 (M-1).

Schema 178 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (178g)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilat de metil (178a)

Compusul **178a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (15 g, 48,4 mmoli) în piridină (500 mL) utilizând but-3-in-1-ol (3,39 g, 48,4 mmoli) și oxid de cupru(I) (3,46 g, 24,20 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-80%] 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilat de metil (**178a**) (8,1 g, 56% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H, schimbabil cu D_2O), 3,88 (s, 3H), 3,78 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 2,99 (td, *J*= 6,4, 1,0 Hz, 2H); MS (ES+): 299,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilat de metil (178b)

La o soluție de 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(178a)** (6 g, 20,06 mmoli) și imidazol (1,37 g, 20,06 mmoli) în DCM anhidru (120 mL) la 0° C s-a adăugat TBS-Cl (3,02 g, 20,06 mmoli). Amestecul s-a agitat la 0° C timp de 2 ore și peste noapte la TC. Reacția s-a diluat cu DCM și apă. Stratul apos s-a separat și s-a extras cu DCM (2x). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] pentru a da 7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(178b)** (7,5 g, 90% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 3,94 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,02 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

Etapa 3: Prepararea de (7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol (178c)

Compusul **178c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilat de metil (**178b**) (7,32 g, 17,71 mmoli) în THF (60 mL) utilizând $LiBH_4$ (17,71 mL, 53,1 mmoli, soluție 3 M în THF) și MeOH (2,2 mL, 53,1 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol **(178c)** (6,36 g, 93% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,29 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,54 (d, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,94 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 2,98 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H);MS (ES+) 387,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (178d)

Compusul **178d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol **(178c)** (6,11 g, 15,85 mmoli) în DCM (100 mL) utilizând trifenilfosfină (4,16 g, 15,85 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (2,86 g, 15,85 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 5,82 g, 15,85 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-20%] 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(178d)** (6,5 g, 75% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12 - 3,90 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 9H), 0,00 (s, 6H);

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (178e)

Compusul **178e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(178d)** (650 mg, 1,19 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (334 mg, 1,78 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (492 mg, 3,56 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (125 mg, 0,18 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(178e)** (441 mg, 65% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 574,3 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (178f)

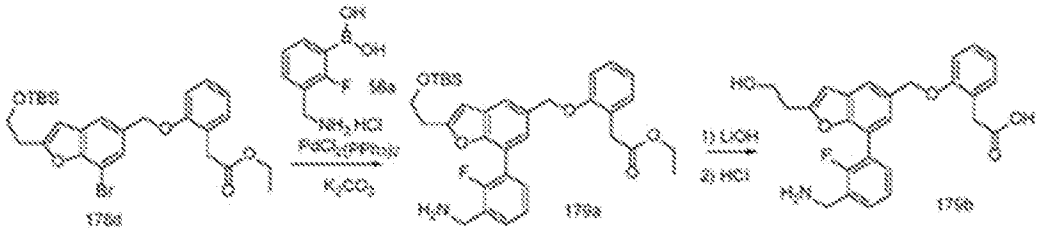
La o soluție de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(178e)** (200 mg, 0,349 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat HCl (2N, 1,5 mL), s-a agitat la TC timp de 3h și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a preluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă și

saramură. Stratul organic s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%], urmată de purificare suplimentară prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**178f**) (114 mg, 65% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,48 (m, 4H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,12 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (178g)

La o soluție de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**178e**) (212 mg, 0,369 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (20 mg, 0,480 mmoli) în apă (2,0 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 12h și s-a acidificat la PH~4. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**178g**) (120 mg, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,48 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,78 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); MS (ES+): 432,2 (M+1); (ES-): 430,3 (M-1).

Schema 179 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (179b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((terțbutidimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (179a)

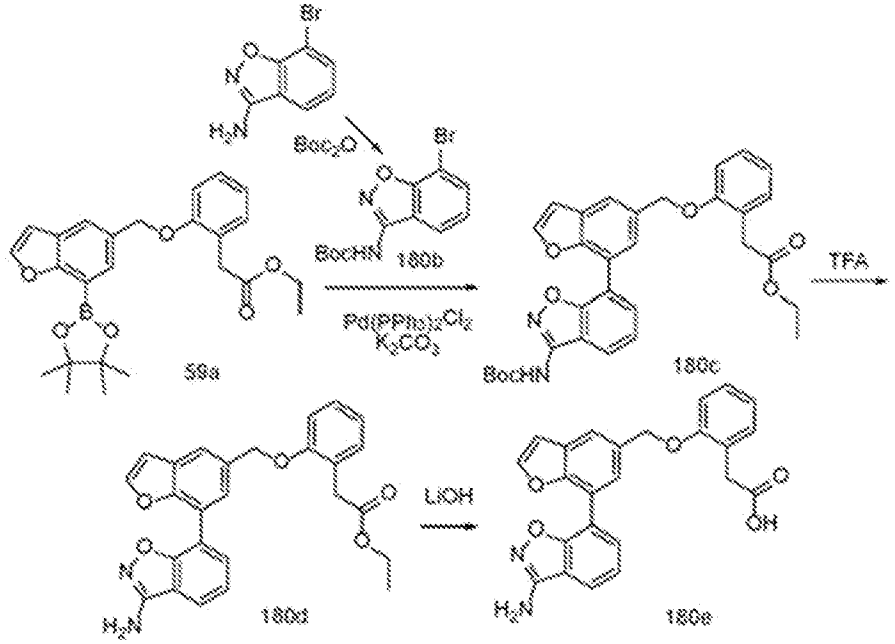
Compusul **179a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**178d**) (225 mg, 1,10 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric (**56a**) (225 mg, 1,10 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (303 mg, 2,19 mmoli) în apă (1 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (103 mg, 0,15 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] urmată de purificare suplimentară utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**179a**) (330 mg, 76% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,48 (td, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,95 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,03 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,84; MS (ES+): 592,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (179b)

Compusul **179b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 7 a Schemei 178 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**179a**) (175 mg, 0,30 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (50 mg, 1,18 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**179b**) (80 mg,

60% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,54 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,42 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,85 (t, *J*= 5,4 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,17 (s, 2H), 3,72 (q, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,65; MS (ES+): 450,2 (M+1); (ES-): 448,3 (M-1).

Schema 180 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (180e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)carbamat de terț-butil (180b)

Un amestec de 7-bromobenzo[d]izoxazol-3-amină (90 mg, 0,422 mmoli; CAS # 1260860-32-9), Boc_2O (0,298 mL, 1,283 mmoli), DMAP (17 mg, 0,139 mmoli) în THF (3 mL) s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul s-a îndepărtat sub vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-25%] pentru a da (7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)carbamat de terț-butil **(180b)** (132 mg, 100% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (180c)

Compusul **180c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (153 mg, 0,351 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (7-bromobenzo[d]izoxazol-3-il)carbamat de *terț*-butil **(180b)** (130 mg, 0,415 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (41 mg, 0,058 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (162 mg, 1,172 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(180c)** (168 mg, 0,310 mmoli, 88% randament) sub formă de ulei galben pal; MS (ES+): 543,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (180d)

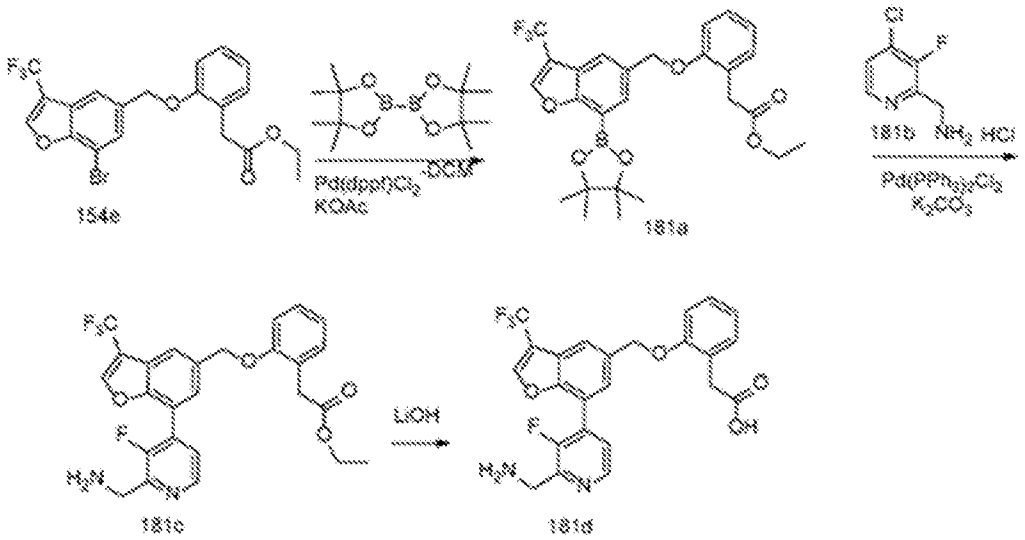
Compusul **180d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(180c)** (168 mg, 0,310 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,3 mL, 3,89 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan din 40-100%] 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(180d)** (55 mg, 40% randament) sub formă de ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,14 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m,

1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (180e)

Compusul **180e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**180d**) (55 mg, 0,124 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (31 mg, 0,74 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]izoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(180e)** (26 mg, 51% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); MS (ES+): 415,1 (M+1); MS (ES-): 413,2 (M-1).

Schema 181 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (181d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (181a)

Compusul **181a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(154e)** (250 mg, 0,547 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (212 mg, 0,835 mmoli), acetat de potasiu (175 mg, 1,783 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (51 mg, 0,062 mmoli) în dioxan anhidru (6 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, (12 g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(181a)** (146 mg, 53% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,09 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,13 (p, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,44 (s, 12H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroform-*d*) δ -59,32.

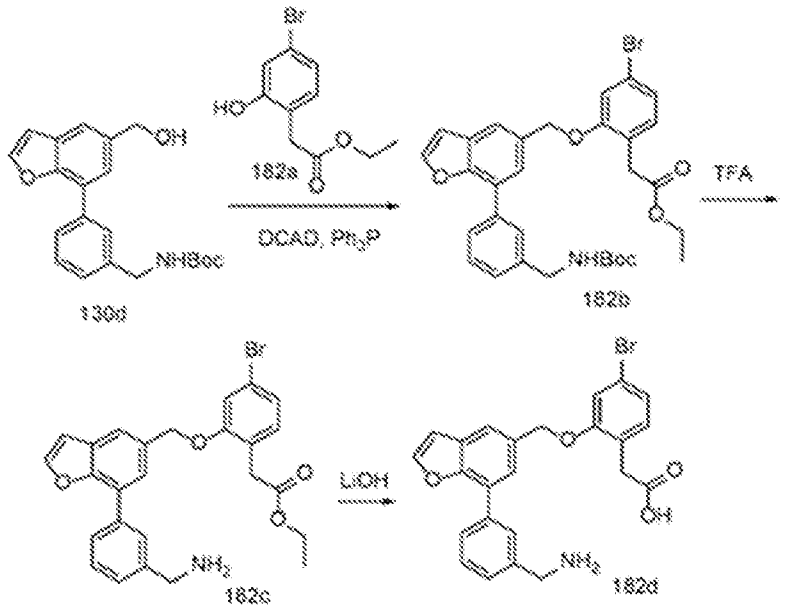
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (181c)

Compusul **181c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(181a)** (142 mg, 0,282 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de (4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamină **(181b)** (80 mg, 0,404 mmoli; CAS # 1646565-99-2), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (35 mg, 0,050 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (220 mg, 1,592 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-80%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(181c)** (147 mg, 72% randament) sub formă de ulei galben pal. MS (ES+): 503,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (181d)

Compusul **181d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(181c)** (147 mg, 0,293 mmoli) THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (65 mg, 1,55 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(181d)** (14 mg, 10% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -128,49. MS (ES+): 475,2 (M+1); MS(ES-): 473,3 (M-1).

Schema 182 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetic (182d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (182b)

Compusul **182b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (1,910 g, 5,40 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,559 g, 5,94 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(182a)** (1,4 g, 5,40 mmoli) și E)-bis(4-clorobenzil) diazenă-1,2-dicarboxilat (DCAD, 2,182 g, 5,94 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 80 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (1,97 g, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,10, 496,10 (M+2, pierdere de Boc).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetat de etil (182c)

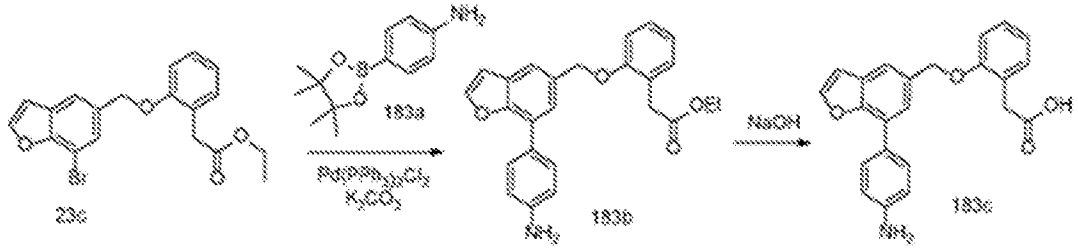
Compusul **182c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,250 g, 0,421 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,324 mL, 4,21 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetat de etil **(182c)** (0,126 g, 49% randament) ca sare de TFA sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J

= 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,10, 494,10 (M+2); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,47; MS (ES-): 494,20, 492,20 (M-2); puritate HPLC: 84,72%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetic (182d)

Compusul **182d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetat de etil **(182c)** (0,100 g, 0,202 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,506 mL, 1,011 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetic **(182d)** (0,076 g, 81% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,33 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 468,10, 466,10 (M+2); MS (ES-): 466,15, 464,20 (M-2); puritate HPLC: 90,92%.

Schema 183 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (183c)

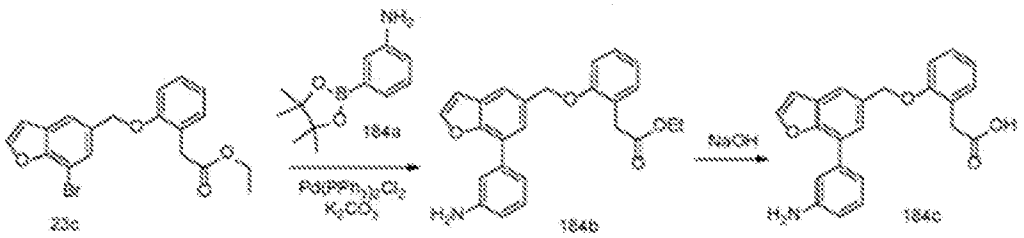
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (183b)

Compusul **183b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (500 mg, 1,285 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilină (**183a**) (310 mg, 1,413 mmoli; CAS # 214360-73-3), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (90 mg, 0,128 mmoli) și K_2CO_3 (533 mg, 3,85 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 80 °C timp de 16 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu EtOAc 0-30% în hexan] 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(183b)** (0,38 g, 74% randament) sub forma unui ulei galben. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,81 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 402 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (183c)

Compusul **183c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(183b)** (0,22 g, 0,548 mmoli) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL fiecare) utilizând NaOH (0,088 g, 2,192 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(183c)** (73 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2, 2 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); puritate HPLC: 98,9; MS (ES-): 372 (M-1).

Schema 184 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (184c)

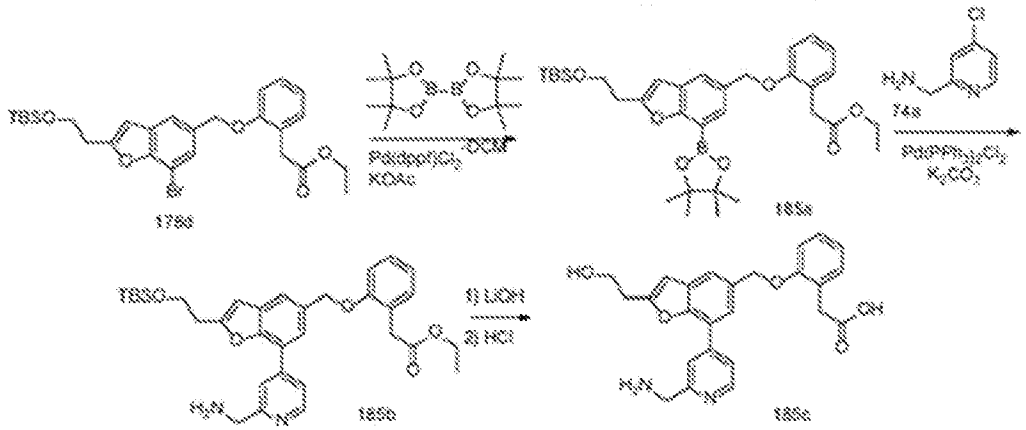
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (184b)

Compusul **184b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (200 mg, 0,514 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilină **(184a)** (124 mg, 0,565 mmoli; CAS # 210907-84-9), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (36 mg, 0,051 mmoli) și K_2CO_3 (213 mg, 1,541 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 80 °C timp de 16 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu EtOAc 0-30% în hexan] 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(184b)** (134 mg, 65,0% randament) sub forma unui ulei galben opac gros. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 6H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 7H); MS (ES+): 424 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (184c)

Compusul **184c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(184b)** (130 mg, 0,324 mmoli) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL fiecare) utilizând NaOH (52 mg, 1,295 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(184c)** (34 mg, 28% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 3H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES-): 372 (M-1).

Schema 185 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (185c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (185a)

Compusul **185a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(178d)** (1,4 g, 2,56 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,97 g, 3,84 mmoli), acetat de potasiu (0,75 g, 7,67 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,31 g, 0,38 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel,

(40 g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(185a)** (1,04 g, 68% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,01 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 12H), 1,07 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

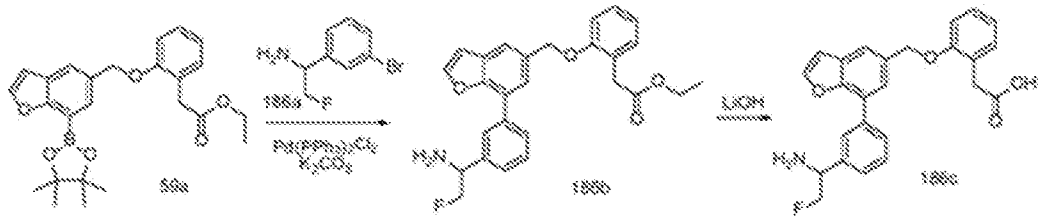
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (185b)

Compusul **185b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(185a)** (500 mg, 0,84 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (180 mg, 1,26 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (89 mg, 0,13 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (291 mg, 2,10 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(185b)** (320 mg, 66% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 575,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (185c)

Compusul **185c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 7 a Schemei 178 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((terțbutildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(185b)** (212 mg, 0,37 mmoli) THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (20 mg, 0,48 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(185c)** (28 mg, 18% randament pe parcursul a 2 etape) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 3,80 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,00 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H); MS (ES+): 433,2 (M+1); (ES-): 431,3 (M-1).

Schema 186 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (186c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (186b)

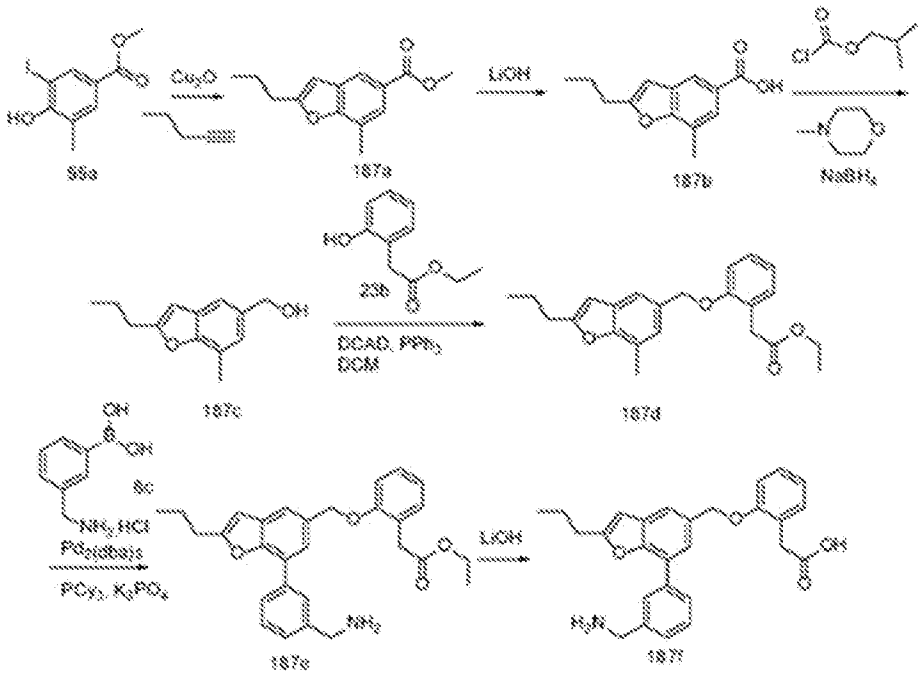
Compusul **186b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (400 mg, 0,92 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanamină **(186a)** (180 mg, 1,26 mmoli; CAS# 929972-40-7), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (97 mg, 0,14 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] urmată de purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(186b)** (246 mg, 60% randament) sub forma unui ulei limpede); MS (ES+): 448,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (186c)

Compusul **186c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(186b)** (166 mg, 0,37 mmoli) THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (31 mg, 0,74 mmoli) în apă (2 mL).

Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(186c)** (110 mg, 71% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (dt, *J*= 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,89 - 4,72 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,55; MS (ES+): 420,2 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1).

Schema 187 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (187f)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilat de metil (187a)

Compusul **187a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (12,00 g, 29,71 mmoli) în piridină (30 mL) utilizând 1-pentină (2,93 mL, 29,71 mmoli) și oxid de cupru(I) (2,13 g, 14,85 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%] 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(187a)** (3,36 g, 33% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,81 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,84 - 1,57 (m, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilic (187b)

Compusul **187b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(187a)** ((3,30g, 9,59 mmoli) în MeOH/THF (20 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (805 mg, 19,18 mmoli) în apă (3 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilic **(187b)** (3,08 g, 97% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,80 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,55 (m, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); MS (ES$^-$): 329,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol (187c)

Compusul **187c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilic **(187b)** (2,50 g, 7,57 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (1,00 mL, 9,09 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (1,18 mL, 9,09 mmoli) și $NaBH_4$ (860 mg, 22,72 mmoli) în apă (4,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-20%] (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol **(187c)** (1,65 g, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H),

7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,26 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, *J*= 5,8 Hz, 2H), 2,76 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,53 (m, 2H), 0,97 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (187d)

Compusul **187d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol **(187c)** (1,60 g, 5,06 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,86 g, 7,08 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,28 g, 7,08 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 2,60 g, 7,08 mmoli) în DCM (40 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-15%] 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187d)** (2,10 g, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,02 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,78 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,86 - 1,57 (m, 2H), 1,08 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 501,2 (M+Na).

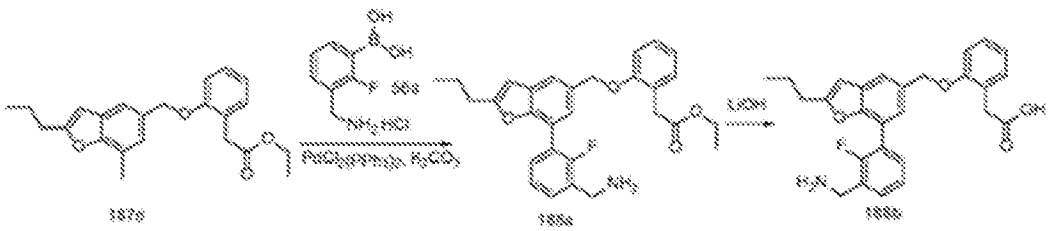
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (187e)

Compusul **187e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187d)** (500 mg, 1,05 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (294 mg, 1,57 mmoli), fosfat de tripotasiu (378 mg, 1,78 mmoli) în apă (0,6 mL), triciclohexilfosfină (92 mg, 0,35 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu metanol 0 la 10% în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187e)** (32 mg, 7% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 6,90 (*t, J* = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,93 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 2H), 1,02 - 0,93 (m, 6H); MS (ES+): 458,3 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (187f)

Compusul **187f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187e)** (30 mg, 0,066 mmoli) în MeOH/THF (12 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (10 mg, 0,238 mmoli) în apă (4mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0 la 10% MeOH în DCM) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(187f)** (17 mg, 60% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); MS (ES-): 464,3 (M + Cl); puritate HPLC: 98,33%.

Schema 188 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (188b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (188a)

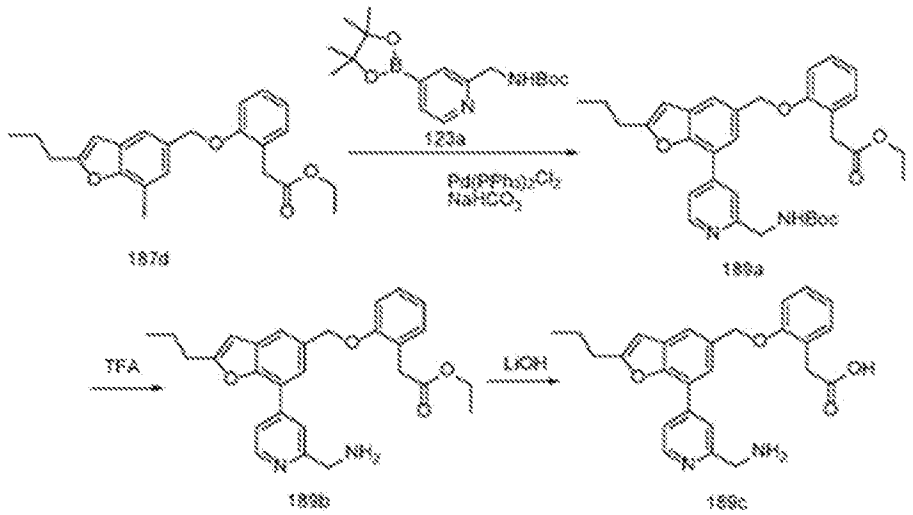
Compusul **188a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187d)** (2,00 g, 4,18 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric clorhidrat **(56a)** (1,41 g, 6,88 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (1,90 g, 13,75 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (484 mg, 0,69 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie

rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu metanol în DCM de la 0-10%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(188a)** (1,85 g); MS (ES+): 476,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (188b)

Compusul **188b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(188a)** ((880 mg, 2,03 mmoli) în MeOH/THF (30 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (341 mg, 8,12 mmoli) în apă (7 mL). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(188b)** (220 mg, 25% randament pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 3H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,42 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 7,08 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,89 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,73 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,69 (h, *J*= 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,66; MS (ES+): 448,4 (M+1); MS (ES-): 446,3 (M-1) & 482,4 (M+Cl); puritate HPLC: 99,20%.

Schema 189 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (189c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (189a)

Compusul **189a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187d)** (844 mg, 1,76 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(123a)** (1,18 g, 3,53 mmoli), K_2CO_3 (732 mg, 5,30 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (186 mg, 0,265 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3,5 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu 0 la 2,5% metanol în DCM] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(189a)** (597 mg, 61% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,72 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,04 - 0,90 (m, 6H); MS (ES+): 559,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (189b)

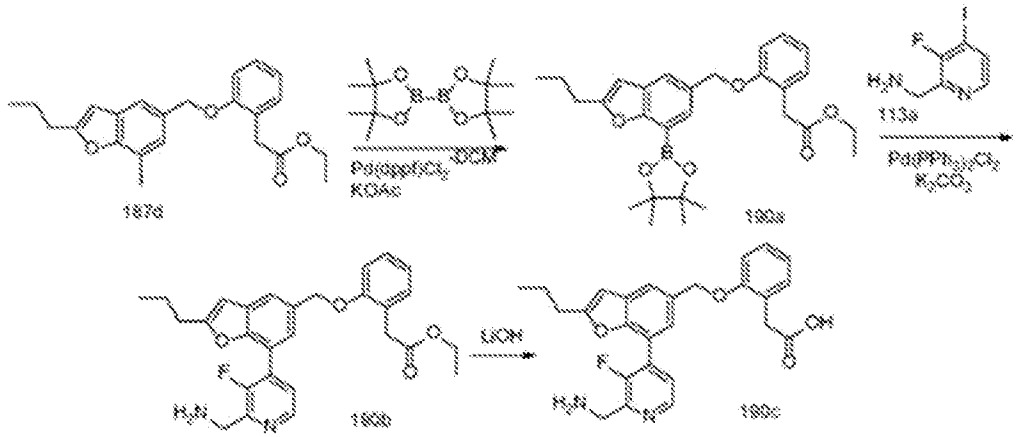
Compusul **189b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(189a)** (575 mg, 1,029 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând TFA (0,8 mL, 10,29 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu metanol 0-10% în DCM) 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(189b)** (402 mg, 85% randament) sub forma unui solid brun, gumat. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J* = 5,2, 0,8

Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 13,0, 1,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,02 - 0,95 (m, 6H); MS (ES+): 459,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (189c)

Compusul **189c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(189b)** (385 mg, 0,840 mmoli) în THF/MeOH (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (141 mg, 3,36 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(189c)** (123 mg, 34% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 - 6,73 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 431,2 (M + 1); MS (ES-): 429,3 (M-1); puritate HPLC: 96,66%.

Schema 190 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (190c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (190a)

Compusul **190a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(187d)** (5,00 g, 10,45 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (3,98 g, 15,68 mmoli), acetat de potasiu (3,08 g, 31,36 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (761 mg, 1,04 mmoli) în dioxan anhidru (120 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 14 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-10%] 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(190a)** (1,84 g, nu foarte pur, utilizat ca atare pentru etapa următoare).

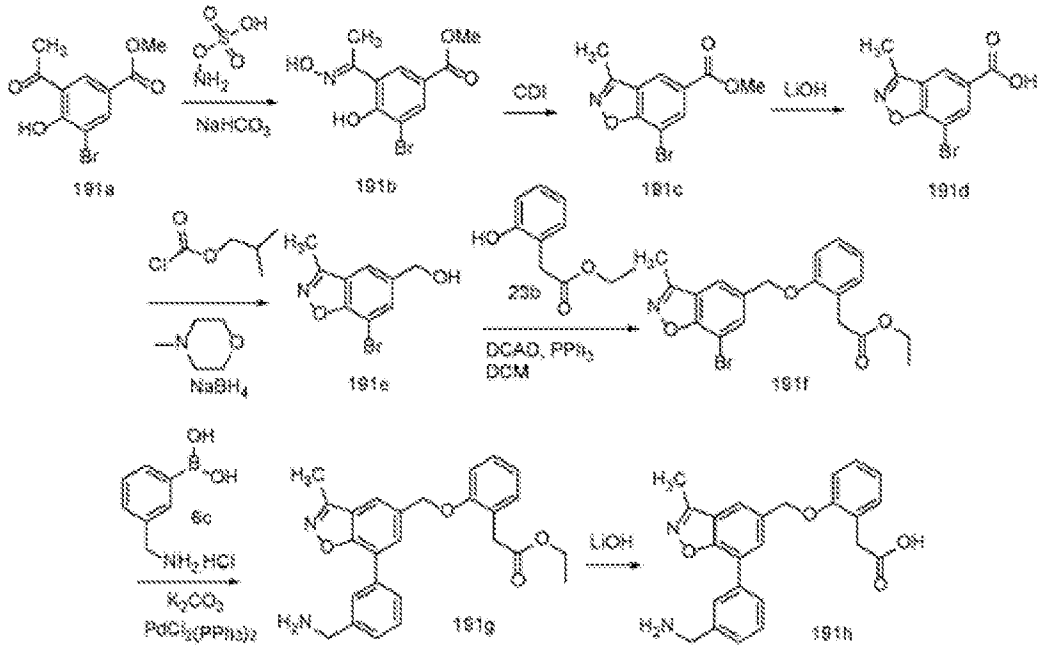
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (190b)

Compusul **190b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(190a)** (1,162 g, 2,428 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamină **(113a)** (0,510 g, 2,024 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (245 mg, 0,304 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (839 mg, 6,07 mmoli) în apă (5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3,5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-20%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(190b)** (70 mg, 2,7% pentru două etape); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,70 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,02 - 0,88 (m, 6H); MS (ES+): 477,25 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (190c)

Compusul **190c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(190b)** (23 mg, 0,546 mmoli) THF/MeOH (3 mL fiecare) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (20 mg, 0,48 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(190c)** (2 mg, 3,27%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb pufos; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 1,86 - 1,56 (m, 2H), 0,95 (t, J= 7,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,55; 449,2 (M+1); puritate HPLC: 91,91%.

Schema 191 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (191h)

Etapa 1: Prepararea de 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E/Z)-metil (191b)

La o soluție de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(191a)** (1 g, 3,66 mmoli; CAS# 160753-84-4) în etanol (30 mL) și diclorometan (30 mL) la temperatura camerei s-a adăugat acid aminooxisulfonic (0,621 g, 5,49 mmoli) și s-a agitat timp de 24 h. Amestecul de reacție s-a stins cu o soluție de bicarbonat de sodiu (1,538 g, 18,31 mmoli) în apă (20 mL) și s-a agitat la TC timp de 6 h. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru a îndepărta solidul separat și filtratul s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu apă, saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a furniza 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E/Z)-metil **(191b)** (700 mg, 66,4% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H), 12,16 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+): 290,00, 288,00 (M+1), (ES-): 288,10, 286,10 (M-1). Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(191c)** O soluție de 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E/Z)-metil **(191b)** (640 mg, 2,221 mmoli) și carbonil diimidazol (720 mg, 4,44 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a încălzit la reflux timp de 90 min. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a partiționat între EtOAc și apă și s-a acidificat cu HCl conc. Soluția s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu apă, saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40 g), eluând cu acetat de etil și hexani] pentru a da 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil

(191c) (369 mg, 62% randament) sub forma unui solid alb; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic (191d)

Compusul **191d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(191c)** (340 mg, 1,259 mmoli) în MeOH/THF (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (90 mg, 3,78 mmoli) în apă (2 mL) Aceasta a dat după prelucrare acid 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(191d)** (313 mg, 97% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,48 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 4: Prepararea de (7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metanol (191e)

Compusul **191e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(191d)** (300 mg, 1,172 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,155 mL, 1,406 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,185 mL, 1,406 mmoli) și $NaBH_4$ (133 mg, 3,51 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (25 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] (7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metanol (191e) (190 mg, 67% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 5,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 5,7, 0,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (191f)

Compusul **191f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metanol **(191e)** (180 mg, 0,744 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (215 mg, 0,818 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (167 mg, 0,929 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 300 mg, 0,818 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(191f)** (190 mg, 63% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 406,10, 404,05 (M+1).

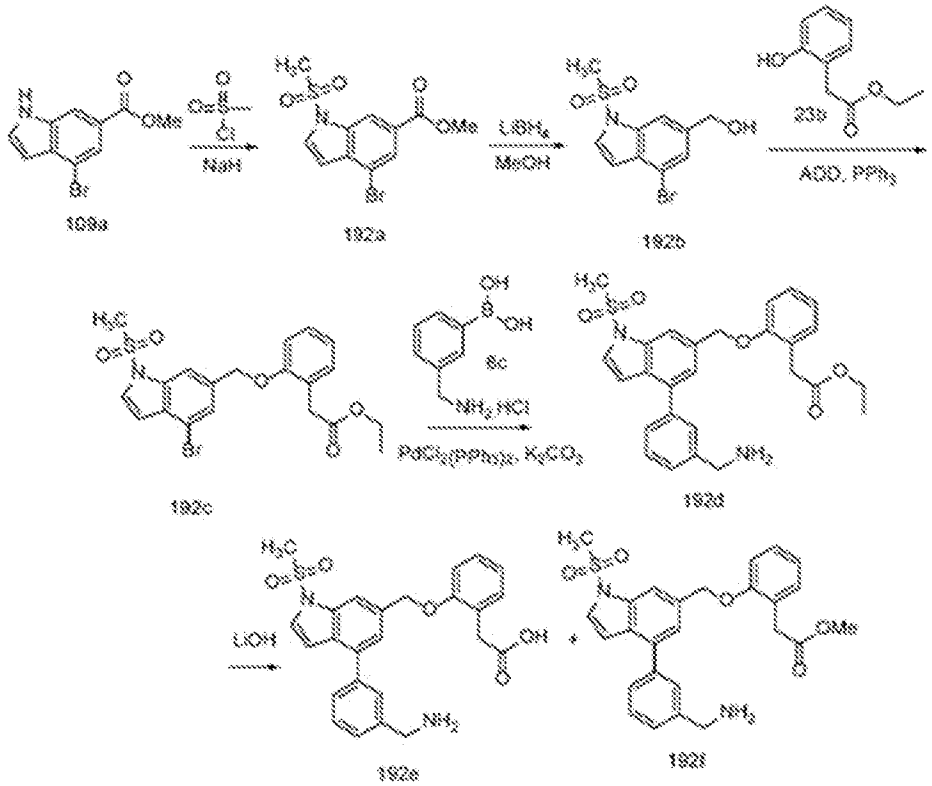
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (191g)

Compusul **191g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(191f)** (187 mg, 0,463 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (139 mg, 0,740 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(ll) (48,7 mg, 0,069 mmoli) și carbonat de potasiu (192 mg, 1,388 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 5 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (25 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(191g)** (30 mg, 15% randament); MS (ES+): 431,20 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (191h)

Compusul **191h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(191g)** (25 mg, 0,058 mmoli) în MeOH/THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (6 mg, 0,232 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(191h)** (8 mg, 34% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (sl 3H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+): 403,2 (M+1), (ES-): 401,3 (M-1).

Schema 192



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (192e)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil (192a)

Compusul **192a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (2 g, 7,87 mmoli) în DMF (15 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,94 g, 23,61 mmoli) și clorură de metansulfonil (1,83 mL, 23,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-50%] 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(192a)** (1,4 g, 54% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); MS (ES-): 334,0, 332,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (192b)

Compusul **192b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(192a)** (0,8 g, 2,41 mmoli) în THF (8 mL) utilizând $LiBH_4$ (2,41 mL, 7,23 mmoli) și MeOH (0,29 mL, 7,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(192b)** (0,57 g, 78% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (192c)

Compusul **192c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(192b)** (0,57 g, 1,87 mmoli) în toluen (8 mL) utilizând trifenilfosfină (0,639 g, 2,436 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,44 g, 2,44 mmoli) și (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (0,62 g, 2,44 mmoli) în toluen (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10% timp de 40 min, apoi 10%-50%] 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(192c)** (0,68 g, 78% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,24

(s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES-): 466,1, 464,2 (M-1).

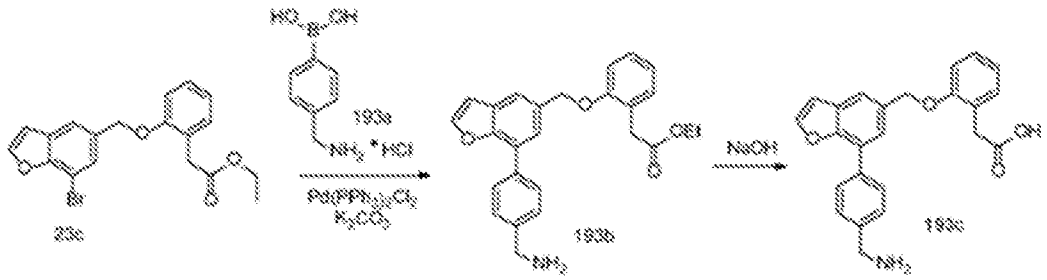
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (192d)

Compusul **192d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**192c**) (0,23 g, 0,49 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,14 g, 0,74 mmoli), K_2CO_3 (0,10 g, 0,74 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(ll) (0,05 g, 0,07 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(192d)** (0,04 g, 15% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (192e)

Compusul **192e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(192d)** (0,04 g, 0,08 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (3 mg, 0,08 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(192e)** (0,02 g, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (s, 2H); MS (ES+): 465,2 (M+1), MS (ES-): 463,2 (M-1) și 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(192f)** (0,02 g, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+) 479,2 (M+1).

Schema 193 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (193c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (193b)

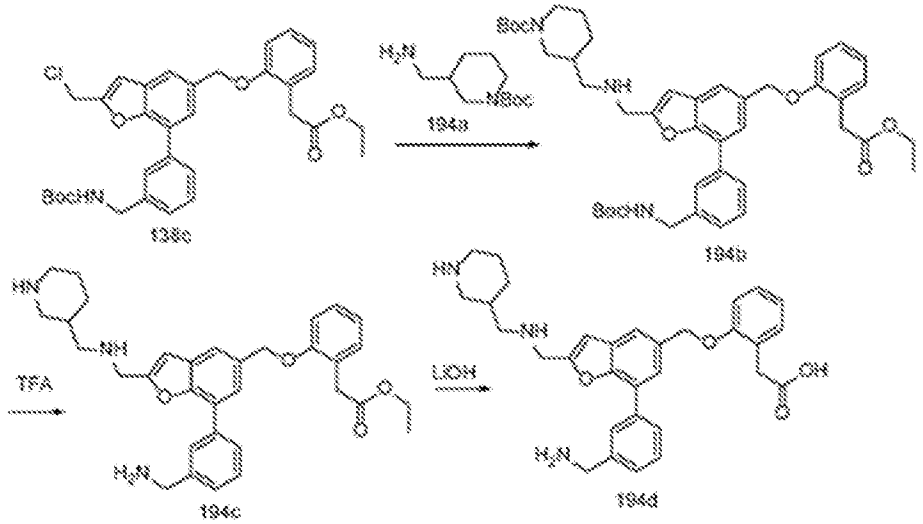
Compusul **193b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (200 mg, 0,514 mmoli) în dioxan (2 mL) și H_2O (1 mL) utilizând acid (4-(aminometil)fenil)boric clorhidrat **(193a)** (106 mg, 0,565 mmoli; CAS# 75705-21-4), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (36,1 mg, 0,051 mmoli) și K_2CO_3 (213 mg, 1,541 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 80 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu MeOH 0-15% în DCM] 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(193b)** (73 mg, 34% randament) sub forma unui semisolid galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 416 (M+1), 438 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (193c)

Compusul **193c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(193b)** (70 mg, 0,168 mmoli) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL) utilizând NaOH (34 mg, 0,842 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la

0-100%] acid 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(193c)** (50 mg, 77% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 2H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,59 (s, 2H). MS (ES+): 388 (M+1).

Schema 194 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (194d)

Etapa 1: Prepararea de 3-((((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidină-1-carboxilat de *terț*-butil (194b)

Compusul **194b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat **(138c)** (400 mg, 0,71 mmoli) și 3-(aminometil)piperidină-1-carboxilat de *terț*-butil **(194a)** (608 mg, 2,84 mmoli; CAS# 162167-97-7) în ACN (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 3-((((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidină-1-carboxilat de *terț*-butil (**194b**) (330 mg, 63% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 5H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,37 (d, *J*= 8,7 Hz, 18H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 1,17 - 1,04 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 742,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (194c)

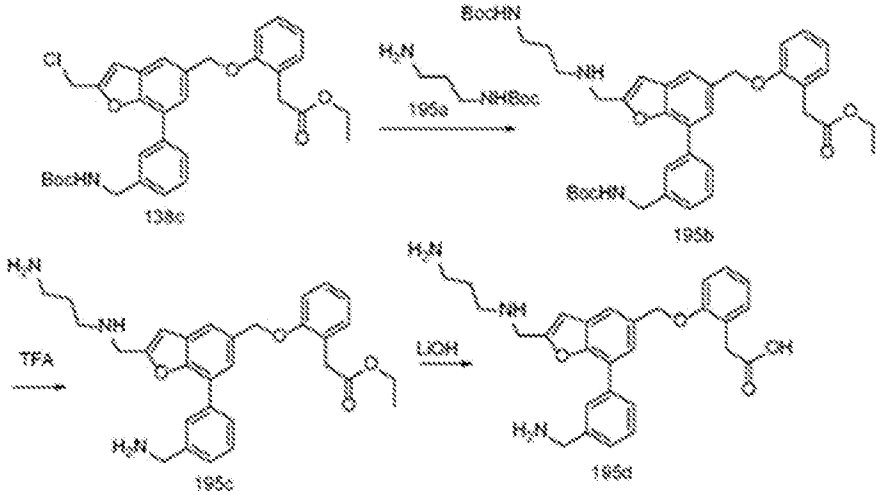
Compusul **194c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-((((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidină-1-carboxilat de *terț*-butil (**194b**) (320 mg, 0,43 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,332 mL, 4,31 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(194c)** (211 mg, 90% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 542,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (194d)

Compusul **194d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(194c)** (169 mg, 0,31 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (17 mg, 0,41 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(194d)** (58 mg, 36% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,03 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 9,40 - 9,26 (m, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,23 - 9,04 (m, 1H,

schimbabil cu D_2O), 8,66 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 7,97 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,15 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,87 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 2H), 1,36 - 1,17 (m, 1H); MS (ES+): 514,3 (M+1); (ES-): 512,4 (M-1).

Schema 195 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (195d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (195b)

Compusul **195b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat **(138c)** (400 mg, 0,71 mmoli) și (3-aminopropil)carbamat de terț-butil **(195a)** (494 mg, 2,84 mmoli; CAS # 75178-96-0) în ACN (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(195b)** (368 mg, 74% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,96 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 702,4 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (195c)

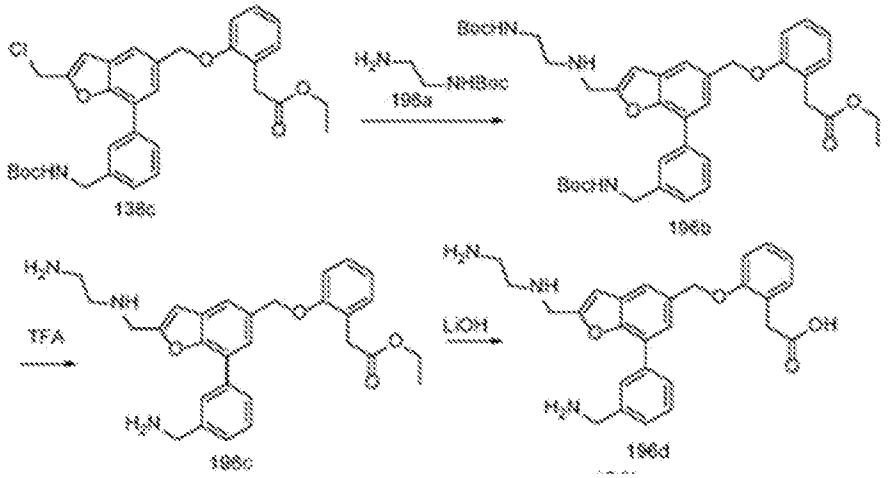
Compusul **195c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*terț*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(195b)** (365 mg, 0,52 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,40 mL, 5,20 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(195c)** sub forma unui ulei limpede care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+) 502,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (195d)

Compusul **195d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(195c)** (266 mg, 0,53 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (28,9 mg, 0,69 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(195d)** (138 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 9,82 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,16-8,13 (m, 1H,

schimbabil cu D_2O), 8,12 - 7,98 (m, 3H), 7,79 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (d, *J*= 5,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H); MS (ES+): 474,3 (M+1); (ES-): 472,4 (M-1).

Schema 196 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (196d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(((2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (196b)

Compusul **196b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat **(138c)** (400 mg, 0,709 mmoli) și (2-aminoetil)carbamat de terț-butil **(196a)** (454 mg, 2,84 mmoli; CAS# 57260-73-8) în ACN (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((2-(((2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(196b)** (323 mg, 66% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,99 - 3,79 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,04 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 688,4 (M+1).

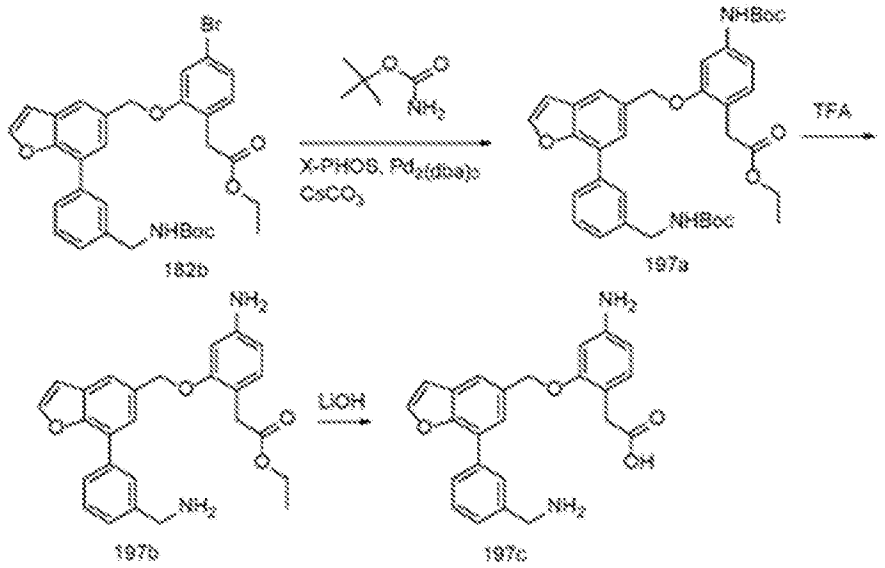
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (196c)

Compusul **196c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(196b)** (318 mg, 0,46 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,36 mL, 4,62 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(196c)** (224 mg, 99% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (196d)

Compusul **196d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(196c)** (185 mg, 0,38 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (20,70 mg, 0,49 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(196d)** (90 mg, 52% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,45 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (d, *J* = 30,3 Hz, 6H, schimbabil cu D_2O), 8,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (s, 4H); MS (ES+): 460,2 (M+1); (ES-): 458,4 (M-1).

Schema 197 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (197c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (197a)

La o soluție degazificată de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,250 g, 0,421 mmoli) în toluen (10 mL) s-a adăugat diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS, 0,020 g, 0,042 mmoli), carbamat de terț-butil (0,074 g, 0,631 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,019 g, 0,021 mmoli), carbonat de cesiu (0,137 g, 0,421 mmoli) și amestecul s-a încălzit la 95 °C timp de 16 h. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (50 mL), s-a filtrat pe tampon de Celite, tamponul de Celite s-a clătit cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(4-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(197a)** (0,221 g, 83% randament) sub forma unei ceruri brun pal; MS (ES+): 531,3 (M+1, -Boc).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (197b)

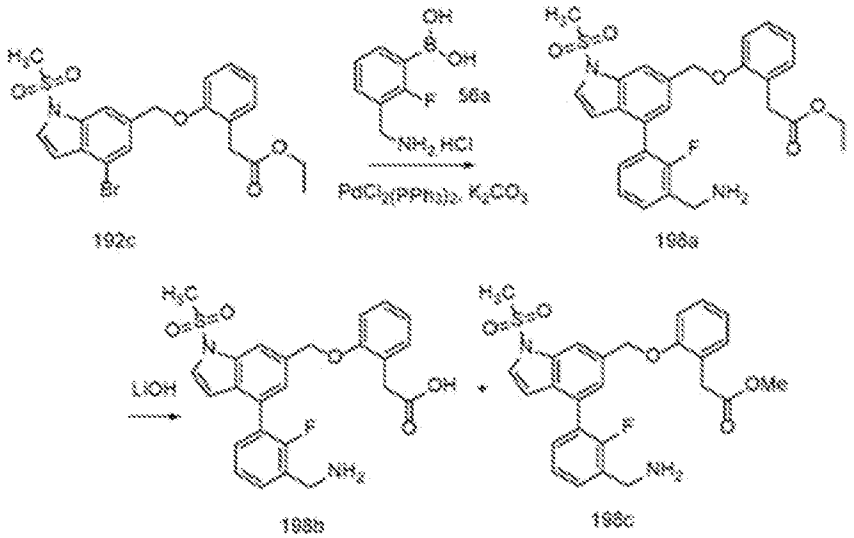
Compusul **197b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(197a)** (0,201 g, 0,319 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,491 mL, 6,37 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(197b)** (0,102 g, 59% randament) solid galben-pal ca sare de TFA; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 3H), 7,08 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,82; MS (ES+): 431,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (197c)

Compusul **197c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(197b)** (0,090 g, 0,209 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,523 mL, 1,045 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(197c)** (0,036 g, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 10,12 (sl 2H, schimbabil cu D_2O), 8,53 (s, 3H,

schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*= 7,9, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 403,2 (M+1); MS (ES-): 401,3 (M-1); puritate HPLC: 99,34%.

Schema 198



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (198b)

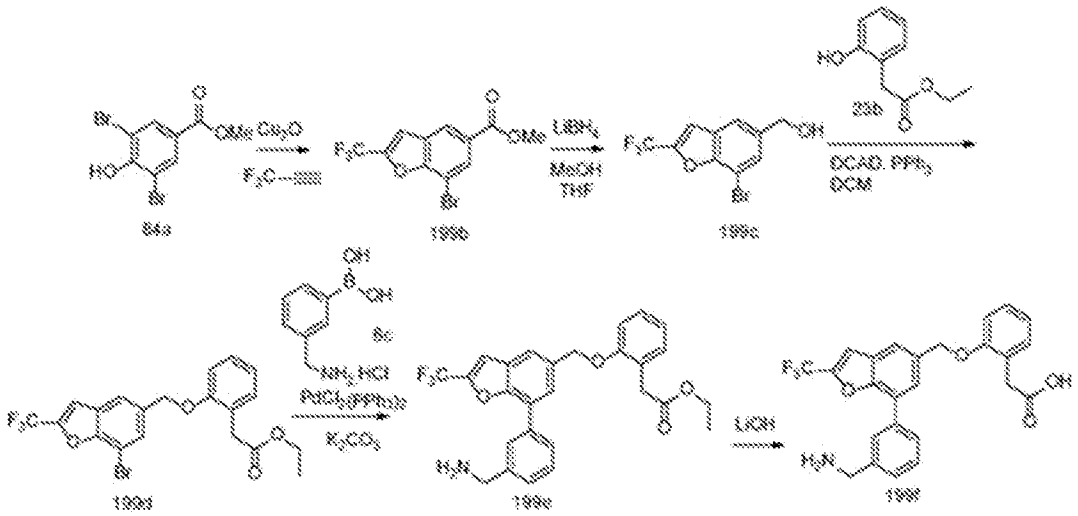
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (198a)

Compusul **198a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(192c)** (0,23 g, 0,49 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,15 g, 0,74 mmoli), K_2CO_3 (0,10 g, 0,74 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,05 g, 0,07 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 85 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(198a)** (0,17 g, 67% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 - 7,09 (m, 5H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,61 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,2 (M+1); MS (ES-): 509,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (198b)

Compusul **198b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(198a)** (0,13 g, 0,25 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,02 g, 0,50 mmoli) în apă (1,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(198b)** (0,05 g, 40% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,18; MS (ES^+) 483,2 (M+1), MS (ES^-) 481,3 (M-1). și 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(198c)** (0,03 g, 22% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,67 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,43; MS (ES+): 497,2 (M+1).

Schema 199 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (199f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil (199b)

Compusul **199b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55 din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (25 g, 81 mmoli; CAS: 41727-47-3) în piridină (100 mL) utilizând 3,3,3-trifluoroprop-1-ină (8 g, 85 mmoli; CAS# 661-54-1) și oxid de cupru(I) (11,5 g, 80 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (220g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(199b)** (9,4 g, 36% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,74.

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (199c)

Compusul **199c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(199b)** (3 g, 9,29 mmoli) în THF (36 mL) utilizând $LiBH_4$ (7 mL, 4 M, 28,0 mmoli) și MeOH (1,12 mL, 27,7 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan din 10-60%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (150g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(199c)** (1,85 g, 68% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,49.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (199d)

Compusul **199d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(199c)** (1,80 g, 6,10 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină ((1,67 g, 6,37 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,40 g, 7,77 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 2,53 g, 6,89 mmoli) în DCM (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(199d)** (2,28 g, 82% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,53.

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (199e)

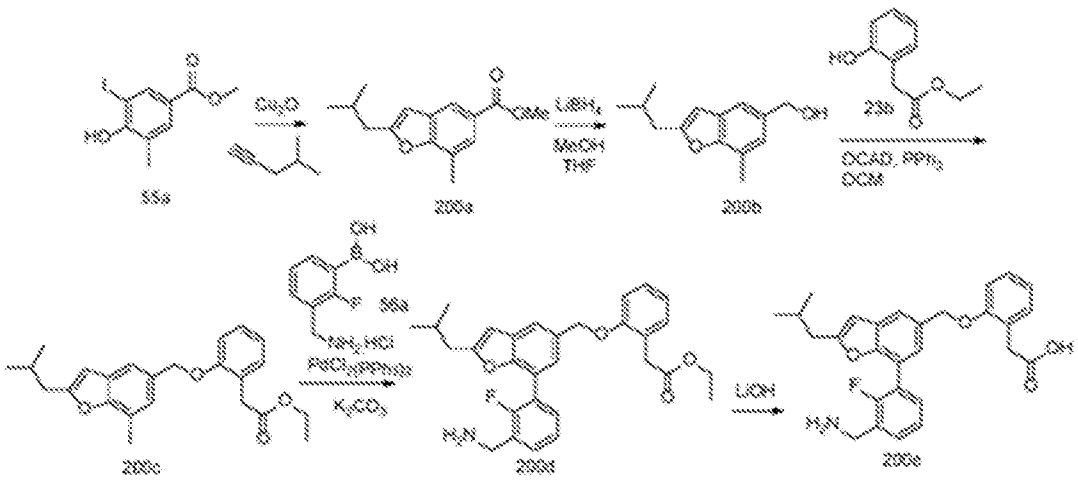
Compusul **199e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(199d)** (360 mg, 0,787 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (159 mg, 1,053 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (345 mg, 2,496 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (84 mg, 0,120 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin

cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(199e)** (297 mg, 78% randament) sub forma unui ulei galben pal. O probă analitică s-a obținut prin purificare suplimentară prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da compusul **199e** ca sare de HCl sub formă de solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 7,90 (q, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 3H), 7,76 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (dd, *J*= 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,92 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,34. MS (ES+): 484,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (199f)

Compusul **199f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(199e)** (200 mg, 0,414 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (84 mg, 2,0 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(199f)** (43 mg, 23% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 4H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,91 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,37. MS (ES+): 456,2 (M+1); MS (ES-): 454,3 (M-1).

Schema 200 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (200e)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-carboxilat de metil (200a)

Compusul **200a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55 din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (16,80 g, 41,6 mmoli) în piridină (50 mL) utilizând 4-metilpent-1-ină (4,90 mL, 41,6 mmoli) și oxid de cupru(I) (2,98 g, 20,8 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%] 7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(200a)** (6,57 g, 44% randament); ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 - 2,70 (m, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 2: Prepararea de (7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metanol (200b)

Compusul **200b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(200a)** (6,28 g, 17,53 mmoli) în THF (60 mL) utilizând $LiBH_4$ (17,53 mL, 35,1 mmoli) și MeOH (1,419 mL, 35,1 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0 la 25%] (7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metanol **(200b)** (5,73 g, 99% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,73 - 6,72 (m, 1H), 5,25 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,66 (dd, *J* = 7,0, 0,8 Hz, 2H), 2,12 - 1,94 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (200c)

Compusul **200c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metanol **(200b)** (5,60 g, 16,96 mmoli) în DCM (100 mL) utilizând trifenilfosfină (6,23 g, 23,75 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (4,28 g, 23,75 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 8,72 g, 23,75 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-20%] 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200c)** (6,17 g, 74% randament) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,68 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,07 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 515,1 (M+Na).

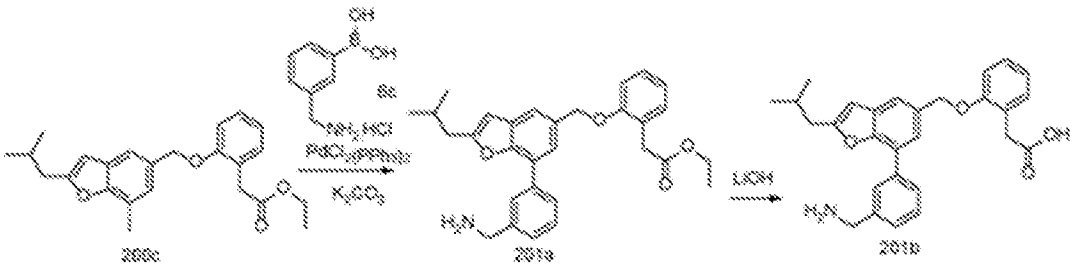
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (200d)

Compusul **200d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200c)** (750 mg, 1,523 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric clorhidrat **(56a)** (469 mg, 2,285 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (632 mg, 4,57 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (1,231 g, 1,523 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3,5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-20%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200d)** (79 mg). MS (ES+): 490,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (200e)

Compusul **200e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200d)** (70 mg, 0,143 mmoli) în MeOH/THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (24 mg, 0,572 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(200e)** (16 mg, 2,5% pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb pufos; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 3H), 7,72 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,63 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 2,16 - 1,87 (m, 1H), 0,93 (d, J= 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-118,68; MS (ES+): 462,2 (M + 1); puritate HPLC: 99,57%.

Schema 201 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (201b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (201a)

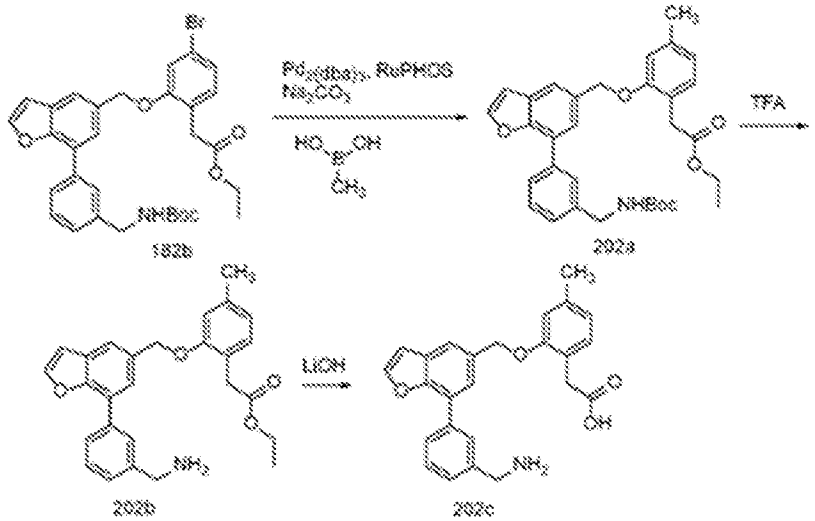
Compusul **201a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200c)** (1,0 g, 2,031 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric (6c) (0,571 g, 3,05 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (0,842 g, 6,09 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,214 g, 0,305 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40 g), eluând cu 10% MeOH în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(201a)** (610 mg) sub forma unui ulei brun; MS (ES+): 472,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (201b)

Compusul **201b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(201a)** (560 mg, 1,187

mmoli) în MeOH/THF (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (199 mg, 4,75 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(201b)** (93 mg, 11% pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,92 (dt, *J*= 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,20 - 1,89 (m, 1H), 0,96 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 444,3 (M + 1), MS (ES-): 442,3 (M - 1); puritate HPLC: 99,80%.

Schema 202 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (202c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (202a)

Un amestec de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,306 g, 0,515 mmoli), acid metilboric (0,046 g, 0,772 mmoli), diciclohexil(2',6'-diizopropoxibifenil-2-il)fosfină (RuPHOS) (0,024 g, 0,051 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,024 g, 0,026 mmoli) în toluen (20 mL,) și o soluție de Na_2CO_3 (0,214 g, 2,02 mmoli) în apă (2 mL) s-a degazificat și s-a umplut cu azot. Amestecul de reacție s-a încălzit la 100 °C timp de 10 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (100 mL) și saramură (50 mL). Stratul apos s-a separat, s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(202a)** (0,183 g, 67% randament) sub forma unei ceruri galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1, -Boc).

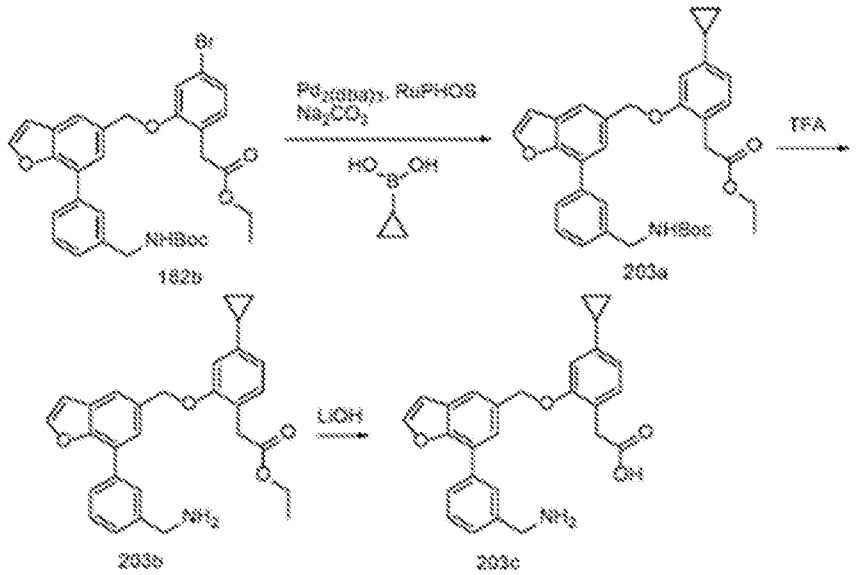
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (202b)

Compusul **202b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(202a)** (0,172 g, 0,325 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,5 mL, 6,5 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(202b)** (0,053 g, 0,123 mmoli, 38,0% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,25 (M+1); MS (ES-): 428,30 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (202c)

Compusul **202c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(202b)** (0,05 g, 0,116 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH (2M, 0,582 mL, 1,164 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(202c)** (0,022 g, 47% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 402,20 (M+1); MS (ES-): 400,30 (M-1).

Schema 203 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetic (203c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil (203a)

Compusul **203a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,250 g, 0,421 mmoli) în toluen (20 mL) și o soluție de Na_2CO_3 (0,178 g, 1,682 mmoli) în apă (2 mL) utilizând acid ciclopropilboric (0,054 g, 0,631 mmoli), diciclohexil(2',6'-diizopropoxibifenil-2-il)fosfină (RuPHOS) (0,020 g, 0,042 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,019 g, 0,021 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil **(203a)** (0,208 g, 89% randament) sub forma unui solid alb ceros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,22 - 1,13 (m, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,73 - 0,64 (m, 2H); MS (ES+): 456,30 (M+1, pierdere de Boc).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil (203b)

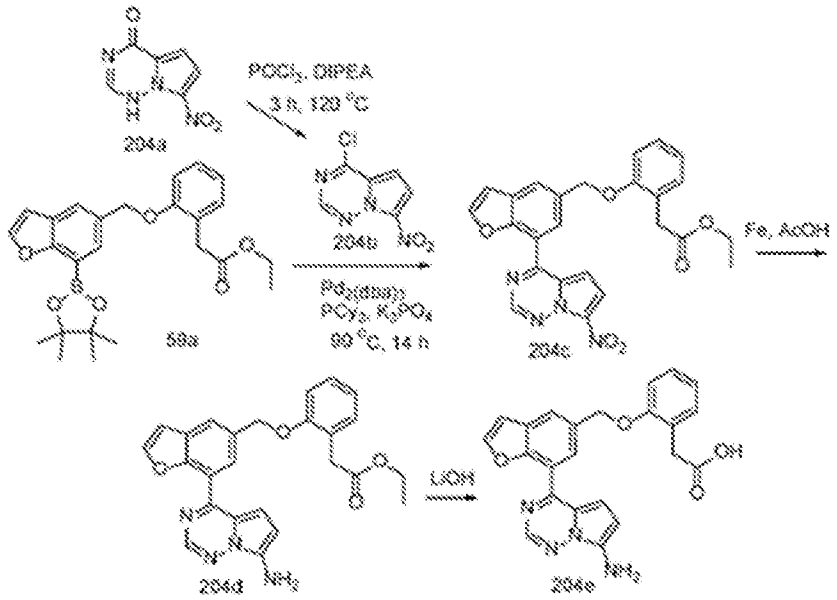
Compusul **203b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil **(203a)** (0,200 g, 0,360 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,555 mL, 7,20 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 30 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-

il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil **(203b)** (0,102 g, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,02 - 0,87 (m, 5H), 0,73 - 0,62 (m, 2H); MS (ES+): 456,27 (M+1), MS (ES-): 454,20 (M-1); puritate HPLC: 93,97%.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetic (203c)

Compusul **203c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetat de etil **(203b)** (0,083 g, 0,182 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,455 mL, 0,911 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetic **(203c)** (0,003 g, 3,85% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 1H), 6,52 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 0,94 - 0,80 (m, 2H), 0,67 - 0,57 (m, 2H); MS (ES+): 428,2 (M+1); MS (ES-): 426,30 (M-1).

Schema 204 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (204e)

Etapa 1: Prepararea de 4-cloro-7-nitropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (204b)

La o soluție agitată de 7-nitropirolo[2,1-*f*][1,2,4] tiiazin-4(1*H*)-onă **(204a)** (1,0 g, 5,55 mmoli, CAS#1620778-25-7; preparată în conformitate cu procedeul expus de către Kumar, Pradeep și colab.; în cererea internațională PCT, 2014115171) în toluen (20,0 mL) s-a adăugat $POCl_3$ (3,0 mL), DIPEA (6,0 mL) și s-a încălzit la 120 °C timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a turnat în apă rece gheață (20 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaHCOs (50,0 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat sub vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu (0-20%) EtOAc în *n*-hexan] pentru a da 4-cloro-7-nitropirolo[2,1-*f*][1,2,4]triazină **(204b)** (0,63 g, 57%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(7-nitropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (204c)

Compusul **204c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (1,0 g, 2,29 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând 4-cloro-7-nitropirolo[2,1-f][1,2,4]triazină **(204b)** (0,54 g, 2,75 mmoli; CAS# 58971-11-2), o soluție de fosfat de tripotasiu (0,9 g, 4,58 mmoli) în DMW (2,0 mL),

triciclohexilfosfină (0,12 g, 0,45 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (0,31 g, 0,34 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 14 h într-un tub etanș. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc în *n*-hexan (0-20%)] 2-(2-((7-(7-nitropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(204c)** (0,135 g, 13%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,95 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,2 (M+1).

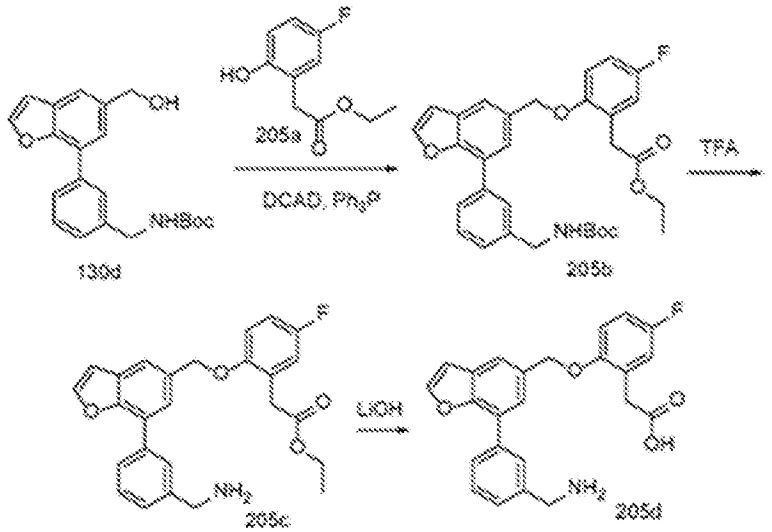
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (204d)

La o soluție de 2-(2-((7-(7-nitropirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(204c)** (19 mg, 0,04 mmoli) în AcOH (1 mL) la 0°C s-a adăugat pulbere de fier (19 mg, 0,34 mmoli). Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de două ore. Amestecul s-a turnat în soluție saturată apoasă de NaHCOs, s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie [silica (12 g), eluând cu DMA/DCM, 0-30%] pentru a da 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(204d)** (8 mg, 45%) sub formă de spumă galbenă. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (204e)

Compusul **204e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(204d)** (94 mg, 0,212 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (51 mg, 2,13 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(7-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(204e)** (17 mg, 9% randament) ca sare de HCl sub formă de solid portocaliu. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 7,36 - 6,99 (m, 4H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 3H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 415,1 (M+1); MS(ES-): 413,2 (M-1). Puritate HPLC: 97,4%.

Schema 205 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (205d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (205b)

Compusul **205b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(130d)** (250 mg, 0,707 mmoli) în DCM (8 mL)

utilizând trifenilfosfină (195 mg, 0,743 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (147 mg, 0,743 mmoli) și E)-bis(4-clorobenzil)diazenă-1,2-dicarboxilat (DCAD, 273 mg, 0,743 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-40%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(205b)** (220 mg, 58% randament) sub forma unui solid maroniu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

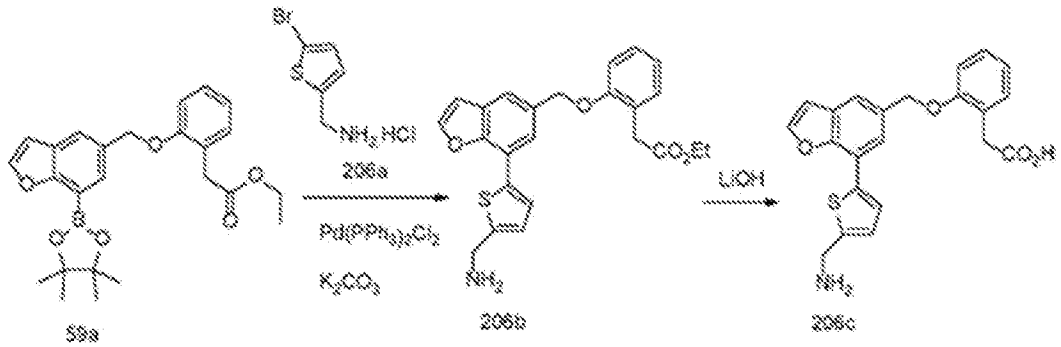
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (205c)

Compusul **205c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(205b)** (140 mg, 0,262 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (121 µl, 1,574 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-40%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(205c)** (0,14 g, 98%% randament) ca sare de TFA sub forma unui solid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 3H), 8,12 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,47 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (205d)

Compusul **205d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(205c)** (0,14 g, 0,256 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (2,25 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (107 mg, 2,56 mmoli) în apă (3,00 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(205d)** (60 mg, 0,136 mmoli, 53,1% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 406,2 (M+1); (ES-): 404,3 (M-1).

Schima 206 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (206c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (206b)

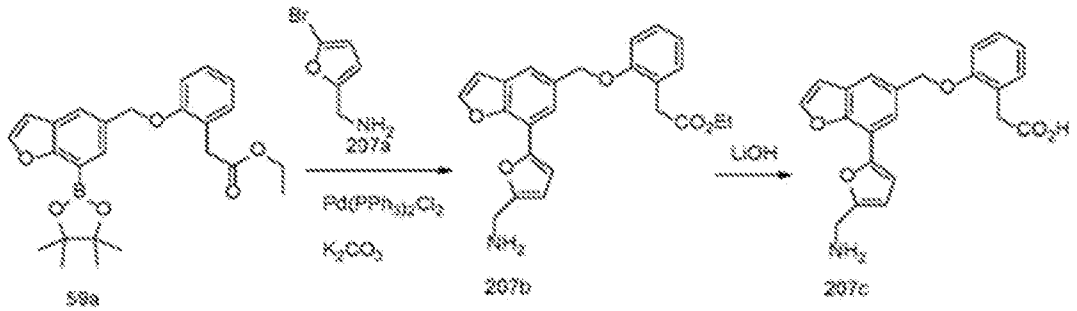
Compusul **206b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (520 mg, 1,192 mmoli) în dioxan (9 mL) utilizând clorhidrat de (5-bromotiofen-2-il)metanamină **(206a)** (300 mg, 1,311 mmoli; CAS# 1001414-56-7), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (125 mg, 0,179 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (659 mg, 4,77 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 14 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(206b)** (250 mg, 50% randament) sub forma unui reziduu uleios maroniu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,1

Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (206c)

Compusul **206c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**206b**) (150 mg, 0,356 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (149 mg, 3,56 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(206c)** (118 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 3, 8 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES-): 392,2 (M-1).

Schema 207 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (207c)

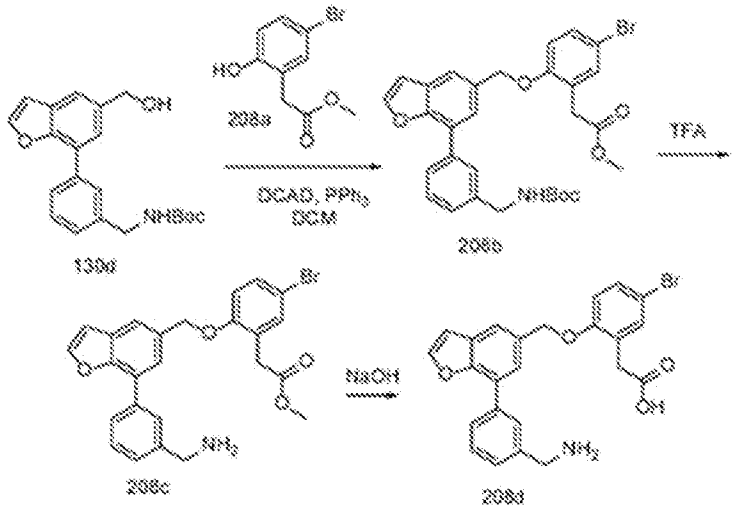
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (207b)

Compusul **207b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (458 mg, 1,050 mmoli) în dioxan (9 mL) utilizând (5-bromofuran-2-il)metanamină **(207a)** (194 mg, 1,102 mmoli; CAS# 263169-37-5), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (111 mg, 0,157 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (450 mg, 3,25 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 14 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(207b)** (200 mg, 47,0% randament) sub forma unei spume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 - 6,42 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (207c)

Compusul **207c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**207b**) (200 mg, 0,493 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (207 mg, 4,93 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(207c)** (6 mg, 3% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 8,16 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,60 (s, 2H).

Schema 208 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetic (208d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (208b)

Compusul **208b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (1167 mg, 3,30 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (953 mg, 3,63 mmoli), m2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetat de etil **(208a)** (850 mg, 3,47 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (1334 mg, 3,63 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-40%] 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (950 mg, 1,637 mmoli, 49,5% randament) sub forma unui solid amorf maroniu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 13,0, 2,1 Hz, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

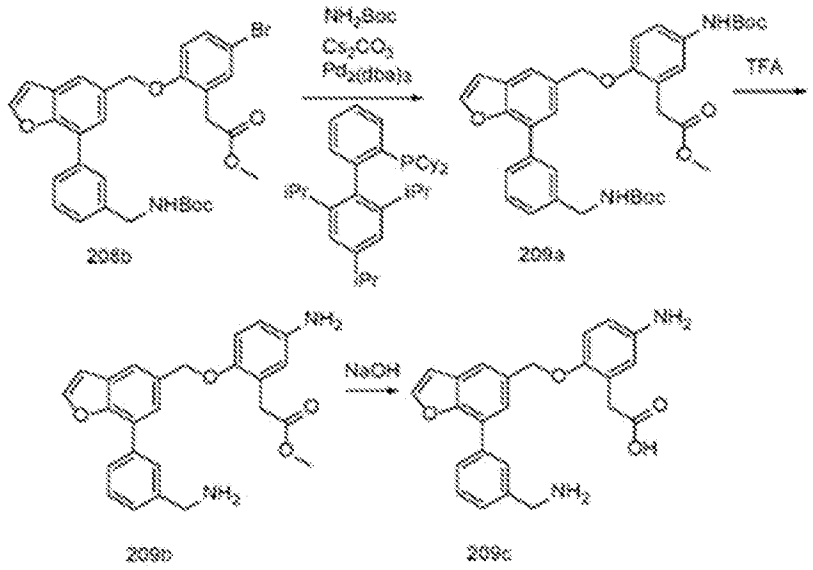
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetat de metil (208c)

Compusul **208c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (400 mg, 0,689 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (531 µl, 6,89 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-20%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetat de metil **(208c)** (0,32 g, 78% randament) sub forma unui solid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetic (208d)

Compusul **208d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetat de metil **(208c)** (350 mg, 0,589 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (173 mg, 4,12 mmoli) în apă (4,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetic **(208d)** (200 mg, 73% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H).

Schema 209 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (209c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (209a)

La un amestec de 2-(5-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (400 mg, 0,689 mmoli) în toluen (6 mL) s-a adăugat diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS, 0,032 g, 0,067 mmoli), carbamat de terț-butil (121 mg, 1,034 mmoli) și carbonat de cesiu (225 mg, 0,689 mmoli) și s-a degazificat cu purjare cu azot timp de 15 min. S-a adăugat $Pd_2(dba)_3$ (31,6 mg, 0,034 mmoli) și amestecul s-a degazificat timp de încă 10 min. Amestecul s-a încălzit cu agitare la 95 °C timp de 16 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (50 mL) și s-a filtrat pe un tampon de Celite. Tamponul de Celite s-a clătit cu EtOAc (2 x 50 mL) și filtratul s-a uscat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (**209a**) (0,300 g, 71% randament) sub forma unei spume brun pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (209b)

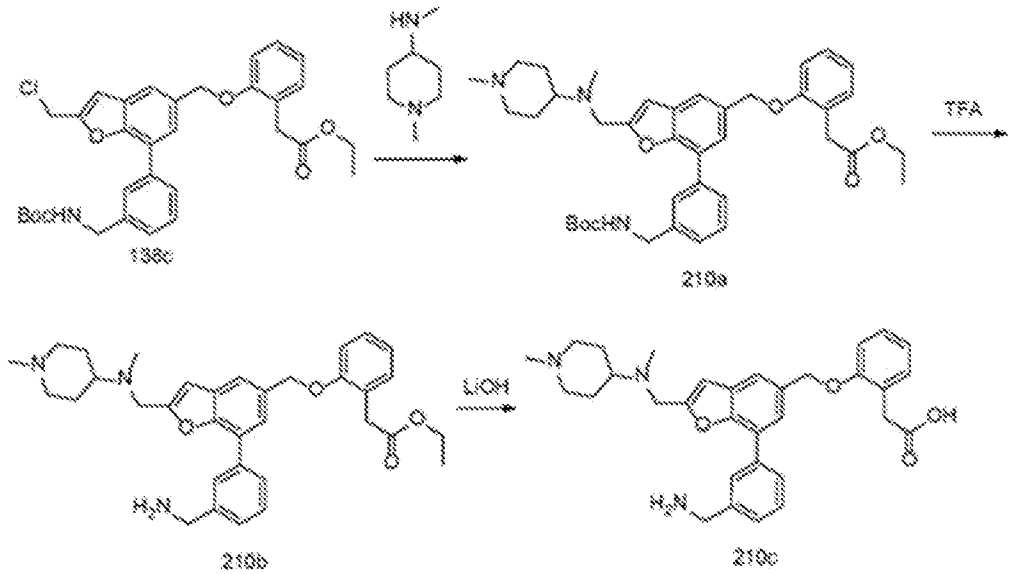
Compusul **209b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(5-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(209a)** (300 mg, 0,486 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,375 mL, 4,86 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-20%] 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(209b)** (0,23 g, 73% randament) sub forma unui solid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H), 8,28 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 3H), 7,16 - 6,99 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (209c)

Compusul **209c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(209b)** (220 mg, 0,341 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (2 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (143 mg, 3,41 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(209c)** (130 mg, 80% randament) ca sare de HCl sub

forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 9,85 (s, 3H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H).

Schema 210 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (210c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (210a)

Compusul **210a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 138 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138c)** (450 mg, 0,80 mmoli) și N,1-dimetilpiperidin-4-amină (113 mg, 0,88 mmoli) în ACN (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**210a**) (230 mg, 44% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 656,4 (M+1).

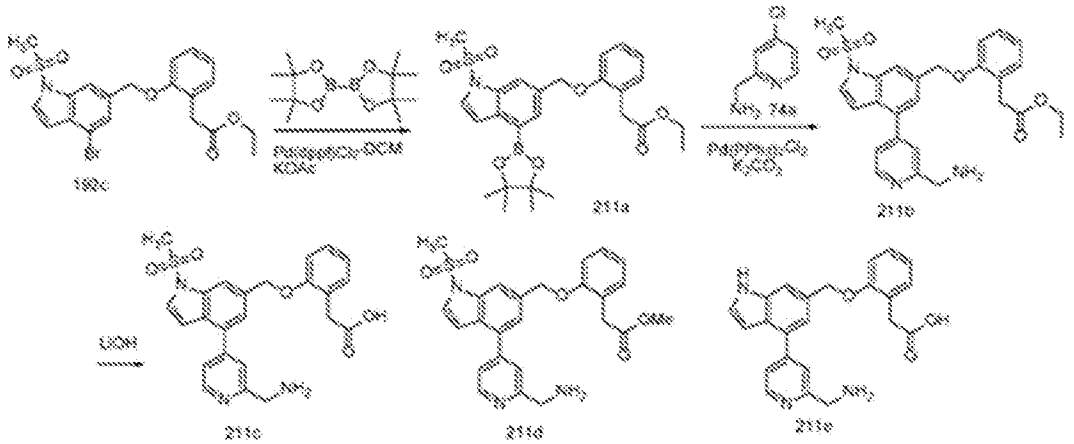
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (210b)

Compusul **210b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(210a)** (223 mg, 0,34 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,26 mL, 3,40 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(210b)** (122 mg, 65% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 556,4 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (210c)

Compusul **210c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(210b)** (120 mg, 0,22 mmoli) în THF (6 mL) și metanol (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (21 mg, 0,86 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(210c)** (30 mg, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 11,90 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 10,92 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,65 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,23 (s, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 3,62 - 3,48 (m, 6H), 3,08 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,71 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 2H); MS (ES+): 528,3 (M+1); (ES-): 526,3(M-1).

Schema 211



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (211e) acid și 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (211e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (211a)

Compusul **211a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(192c)** (0,23 g, 0,49 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,19 g, 0,74 mmoli), acetat de potasiu (0,01 g, 0,99 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,06 g, 0,07 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(211a)** (0,23 g, 91% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 15H); MS (ES-): 512,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (211b)

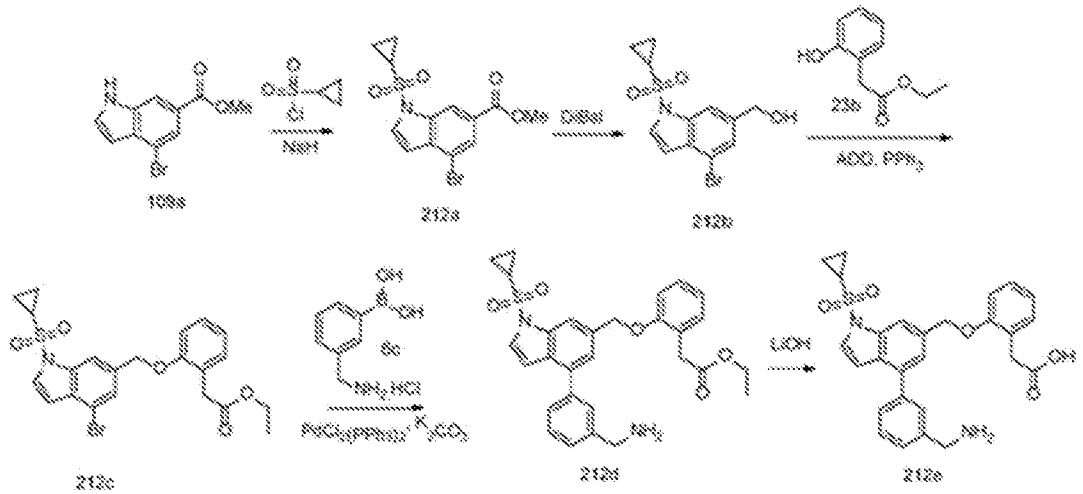
Compusul **211b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(211a)** (0,22 g, 0,43 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,07 mL, 0,64 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,05 g, 0,06 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,09 g, 0,64 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 85 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(211b)** (0,07 g, 33% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (211e) și acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (211e)

Compușii **211c** și **211e** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(211b)** (0,07 g, 0,14 mmoli) în THF (3 mL) și MeOH (3 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,01 g, 0,28 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(211e)** (0,02 g, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz,

1H), 7,04 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).; MS (ES+): 466,2 (M+1), MS (ES-): 464,3 (M-1). Puritate HPLC: 99,48%; 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(211d)** (0,01 g, 9% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); MS (ES+): 480,2 (M+1), urmată de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(211e)** (0,004 g, 7% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 388,2 (M+1).

Schema 212



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (212e)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil (212a)

Compusul **212a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (2 g, 7,87 mmoli) în DMF (15 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,94 g, 23,61 mmoli) și clorură de ciclopropansulfonil (2,41 mL, 23,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-50%] 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(212a)** (2,52 g, 89% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,32 - 3,19 (m, 1H), 1,38 - 1,04 (m, 4H); MS (ES$^+$) 358,0, 360,0 (M+1); MS (ES$^-$) 358,1, 356,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (212b)

La o soluție de 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(212a)** (0,5 g, 1,40 mmoli) în diclorometan (10 mL) răcită la -78°C s-a adăugat lent hidrură de diizobutilaluminiu (soluție 1M în diclorometan) (3,49 mL, 3,49 mmoli) și s-a lăsat să se încălzească gradual la 0 până la 5 °C. După 10 minute, reacția s-a stins prin adiția de metanol (75 mL). Amestecul s-a diluat cu o cantitate suplimentară de diclorometan (100 mL) și s-a agitat energic timp de aproximativ 1 oră. Fazele organice s-au spălat cu saramură (100 mL), s-au uscat și s-au concentrat sub presiune redusă pentru a da (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(212b)** (0,37 g, 80% randament) sub forma unui solid cristalin alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 1,33 - 1,04 (m, 4H); MS (ES-): 364,1, 366,1 (M+Cl).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (212c)

Compusul **212c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(212b)** (1,2 g, 3,63 mmoli) în toluen (15 mL) utilizând trifenilfosfină (1,24 g, 4,72 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,85 g, 4,72 mmoli) și (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (1,19 g, 4,72 mmoli) în toluen (15 mL). Aceasta a dat după

prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10% timp de 40 min, apoi 10%-50%] 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(212c)** (1,2 g, 67% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,99 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 1,33 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 5H); MS (ES-): 491,1, 493,2 (M-1).

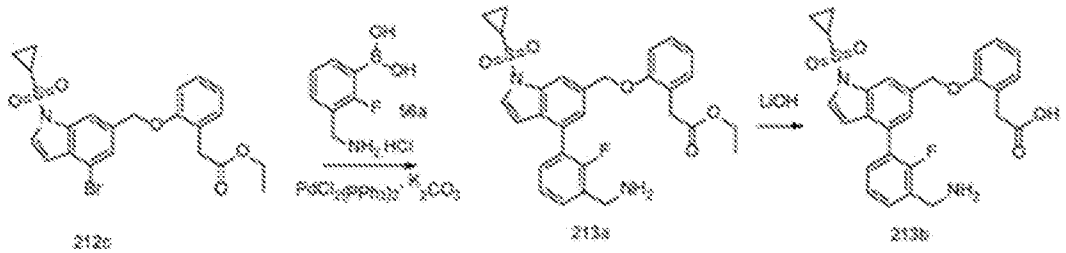
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (212d)

Compusul **212d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**212c**) (0,6 g, 1,22 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,34 g, 1,83 mmoli), K_2CO_3 (0,34 g, 2,44 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(ll) (0,13 g, 0,18 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(212d)** (0,28 g, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,20 - 3,03 (m, 1H), 1,34 - 1,03 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 519,2 (M+1), MS (ES-): 517,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (212e)

Compusul **212e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(212d)** (0,21 g, 0,41 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,14 g, 3,24 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(212e)** (0,09 g, 45% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,8, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 1,35 - 1,00 (m, 4H); MS (ES+): 491,2 (M+1), MS (ES-): 489,3 (M-1).

Schema 213



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (213b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (213a)

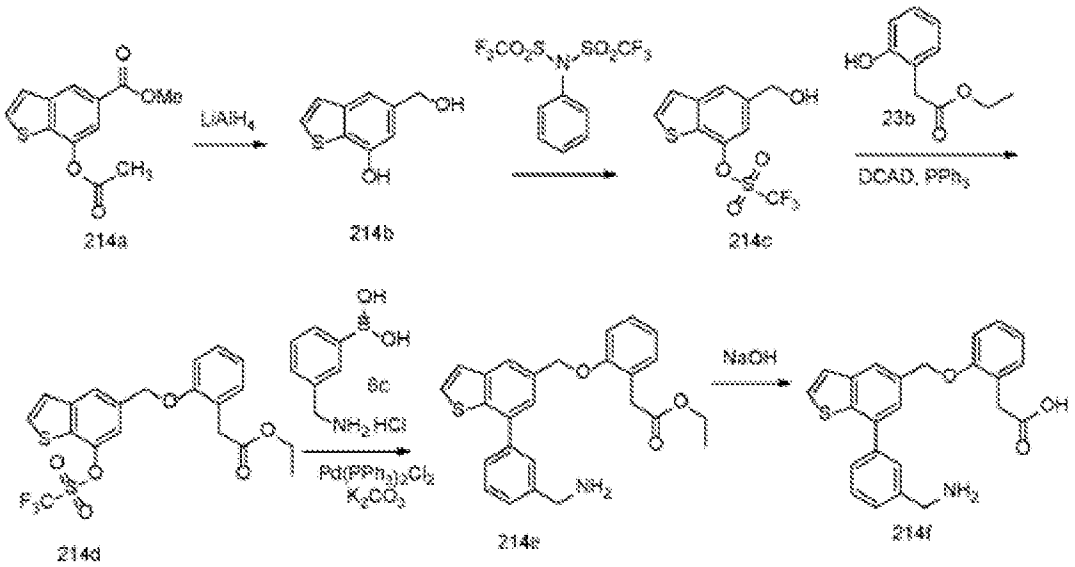
Compusul **213a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**212c**) (0,6 g, 1,22 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (0,38 g, 1,83 mmoli), K_2CO_3 (0,34 g, 2,44 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(ll) (0,13 g, 0,18 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 85 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(213a)** (0,35 g, 54% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 8,06 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,64

(m, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 1,34 - 1,03 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,66; MS (ES+): 537,2 (M+1), MS (ES-): 535,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (213b)

Compusul **213b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(213a)** (0,24 g, 0,45 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,15 g, 3,58 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(213b)** (0,11 g, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 1H), 1,36 - 1,01 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-118,54; MS (ES+): 509,2 (M+1), MS (ES-): 507,3 (M-1).

Schema 214 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (214f)

Etapa 1: Prepararea de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol (214b)

Compusul **214b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 115 din 7-acetoxibenzo[b]tiofen-5-carboxilat de metil **(214a)** (0,66 g, 2,64 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Shimizu, Kazuo și colab.; în cererea internațională PCT, 2010044404, 22 apr 2010) în THF (10 mL) utilizând hidrură de litiu aluminiu (0,300 g, 7,91 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu MeOH 0-3% în DCM] 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol **(214b)** (350 mg, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H); MS (ES-): 179 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de trifluorometansulfonat de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-il (214c)

Compusul **214c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 115 din 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol **(214b)** (340 mg, 1,887 mmoli) în THF (3 mL), DMF (5 mL) utilizând 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (674 mg, 1,887 mmoli) și trietilamină (0,526 mL, 3,77 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan] trifluorometansulfonat de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-il **(214e)** (430 mg, 1,377 mmoli, 73,0% randament) sub forma unui ulei gros galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,68 (s, 2H); MS (ES-): 311 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (214d)

Compusul **214d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din trifluorometansulfonat de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-il **(214c)** (420 mg, 1,345 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (388 mg, 1,479 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (267 mg, 1,479 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 543 mg, 1,479 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica, eluând cu EtOAc 0-15% în hexan] 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(214d)** (0,46 g, 72% randament) sub forma unui ulei incolor limpede gros, care s-a transformat într-un solid alb în stare de repaus; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 10,4, 3,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,00 (qd, J = 7,1, 3,3 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 1,05 (td, J = 7,2, 3,4 Hz, 3H); MS (ES+): 475 (M+1).

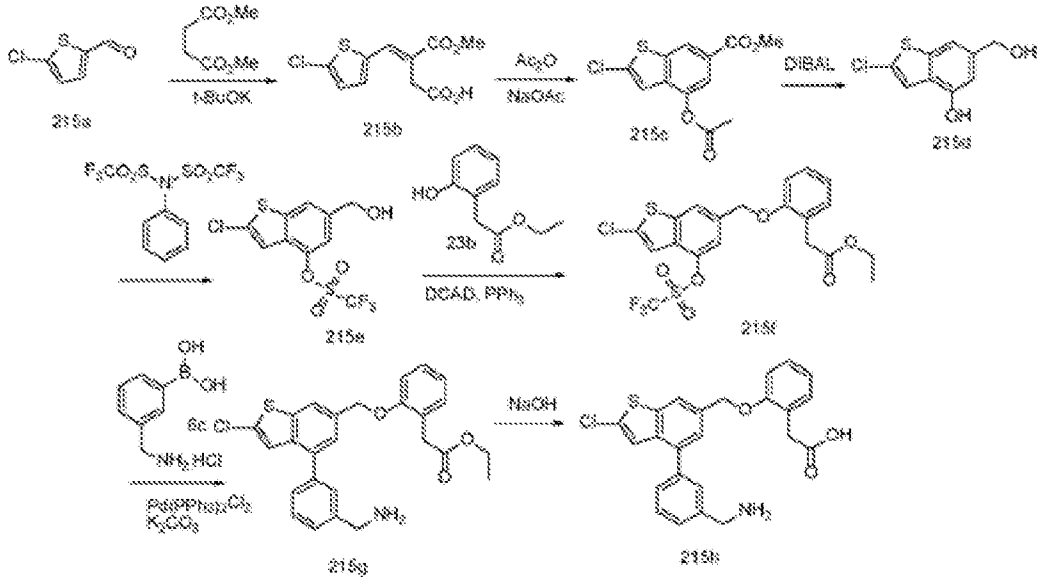
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (214e)

Compusul **214e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(214d)** (103 mg, 0,217 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (49 mg, 0,261 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (90 mg, 0,651 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,24 mg, 0,022 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu MeOH 0-15% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(214e)** sub forma unui ulei galben pal care s-a preluat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (214f)

Compusul **214f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**214e**) (din etapa următoare) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL) utilizând o soluție de NaOH (87 mg, 2,171 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic **(214f)** (28 mg, 32% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 3H), 7,67 - 7,51 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 404 (M+1); (ES-): 402 (M-1).

Schema 215 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (215h)

Etapa 1: Prepararea de acid (E)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic (215b)

t-Butoxid de potasiu (1,148 g, 10,23 mmoli) s-a suspendat în *t*-BuOH (10 mL), urmată de adiția prin picurare de succinat de dimetil (1,994 g, 13,64 mmoli) în *t*-BuOH (5 mL). Amestecul s-a agitat la 80 °C timp de 30 min, timp în care acesta a devenit galben lăptos. Apoi s-a adăugat 5-clorotiofen-2-carbaldehidă **(215a)** (1,0 g, 6,82 mmoli; CAS # 7283-96-7) în *t*-BuOH (5 mL). Amestecul s-a agitat la 110 °C timp de 3 h, timp în care acesta a devenit negru închis. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul s-a diluat cu EtOAc (25 mL) și HCl 6 M (50 mL). După 15 min de agitare, cele două straturi s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (25 mL x 2). Extractul organic combinat s-a spălat cu H_2O (25 mL x 2), saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) pentru a furniza acid (E)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic **(215b)** (0,82 g, 46% randament) sub forma unui ulei portocaliu gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,0, 0,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 261/263 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilat de metil (215c La o soluție de acid (E)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic (215b)

(0,82 g, 3,15 mmoli) în anhidridă acetică (10 mL) s-a adăugat NaOAc (1,032 g, 12,58 mmoli). Amestecul portocaliu s-a agitat la 180 °C timp de 5 h, timp în care acesta a devenit negru închis, s-a adăugat o cantitate suplimentară de anhidridă acetică (10 mL x 2) pentru a completa cu anhidrida acetică evaporată. Soluția neagră răcită s-a evaporat pentru a îndepărta anhidrida acetică. Concentratul s-a făcut ușor bazic (pH 8) cu soluție apoasă Na_2CO_3 15% (50 mL), s-a diluat cu EtOAc (25 mL), și s-a agitat timp de 15 min. Cele două straturi s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (25 mL x 2). Extractul organic combinat s-a spălat cu saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, EtOAc 0-15% în hexan) pentru a furniza 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilat de metil **(215c)** (0,47 g, 53% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS (ES+): 285/287 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (215d)

Compusul **215d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilat de metil **(215c)** (0,47 g, 1,651 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând 1 M DIBAL-H în DCM (8,01 mL, 8,01 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol **(215d)** (140 mg, 40% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,50 (s, 2H); MS (ES-): 213/215 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il (215e)

Compusul **215e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 116 din 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol **(215d)** (140 mg, 0,652 mmoli) în DMF (2 mL) și THF (3 mL) utilizând 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (233 mg, 0,652 mmoli) și trietilamină (132 mg, 1,304 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il **(215e)** (163 mg, 72% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8, 0,8 Hz, 2H). MS (ES-): 345 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (215f)

Compusul **215f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-il **(215e)** (163 mg, 0,470 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (136 mg, 0,517 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (93 mg, 0,517 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 190 mg, 0,517 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, EtOAc 0-15% în hexan) 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(215f)** (190 mg, 79% randament) sub forma unui ulei incolor limpede gros care a devenit un solid alb în stare de repaus; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 509/511 (M+1).

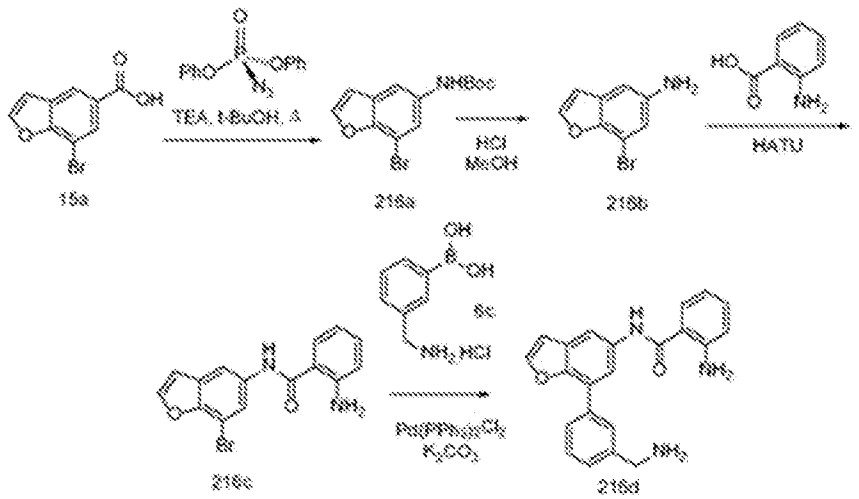
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (215g)

Compusul **215g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**215f**) (100 mg, 0,196 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (44 mg, 0,236 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (81 mg, 0,589 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0,020 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0-10% MeOH în DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(215g)** sub forma unui ulei galben pal, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (215h)

Compusul **215h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(215g)** (din etapa următoare) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL) utilizând o soluție de NaOH (39,3 mg, 0,982 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(215h)** (32 mg, 37% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). Puritate HPLC: 96,8%; MS (ES+): 438/440, (ES-): 436/438 (M-1).

Schema 216 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamidă (216d)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromobenzofuran-5-il)carbamat de terț-butil (216a)

Difenil fosforil azidă (1,256 g, 4,56 mmoli) în dioxan (3 mL) s-a adăugat la o suspensie de acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (1,0 g, 4,15 mmoli), TEA (0,504 g, 4,98 mmoli) și *t*-BuOH (9,84 mL, 104 mmoli) în dioxan (17 mL) la TC. Amestecul s-a încălzit la 80 °C timp de 16 h, s-a răcit la TC și s-a evaporat la sec. Concentratul s-a diluat cu H_2O și s-a extras cu EtOAc (25 mL x 3). Extractul s-a spălat cu H_2O (25 mL) și saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan) pentru a furniza (7-bromobenzofuran-5-il)carbamat de *terț*-butil **(216a)** (1,03 g) sub forma unui ulei incolor limpede care a devenit un solid alb în stare de repaus; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,55 (s, 9H); MS (ES-): 310/312 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de clorhidrat de 7-bromobenzofuran-5-amină (216b)

O soluție de (7-bromobenzofuran-5-il)carbamat de *terț*-butil **(216a)** (de mai sus) în HCl metanolic 1 M (24,89 mL, 24,89 mmoli) s-a încălzit la 60 °C timp de 2 h, timp în care s-a format un precipitat alb. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a triturat cu acetonă și solidul s-a colectat prin filtrare pentru a furniza 7-bromobenzofuran-5-amină **(216b)** (0,7 g, 80% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS (ES+): 212/214 (M+1).

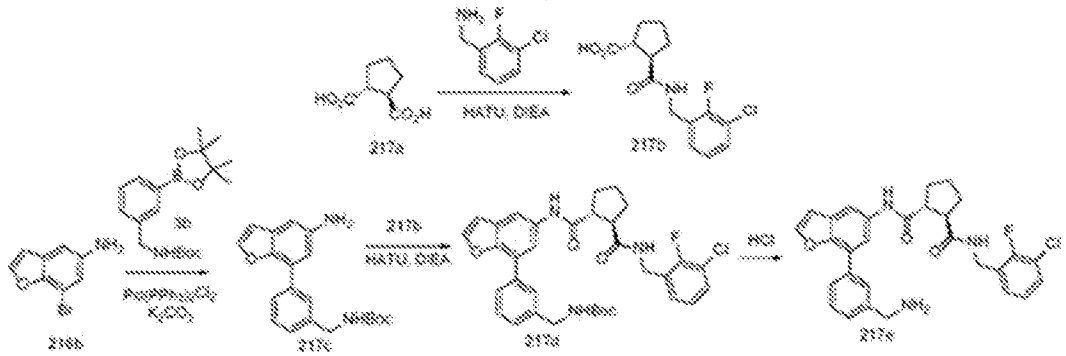
Etapa 3: Prepararea de 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamidă (216c)

Compusul **216c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din clorhidrat de 7-bromobenzofuran-5-amină **(216b)** (0,30 g, 1,207 mmoli) utilizând acid 2-aminobenzoic (0,174 g, 1,268 mmoli), DIPEA (0,468 g, 3,62 mmoli) și HATU (0,551 g, 1,449 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamidă **(216c)** (290 mg, 73% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,54 (m, 1H), 6,35 (s, 2H). MS (ES+): 331/333 (M+1); (ES-): 329/331 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamidă (216d)

Compusul **216d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamidă **(216c)** (100 mg, 0,302 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (68 mg, 0,362 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (125 mg, 0,906 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21,19 mg, 0,030 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0-10% MeOH în DCM) urmată de purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamidă (**216d**) (82 mg, 76% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,99 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 5,9 Hz, 2H). MS (ES+): 358 (M+1); (ES-): 356 (M-1).

Schema 217 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentan-1,2-dicarboxamidă (217e)

Etapa 1: Prepararea de acid (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxilic (217b)

Compusul **217b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (1*R*,2*R*)-ciclopentan-1,2-dicarboxilic **(217a)** (1,00 g, 6,32 mmoli; CAS#17224-73-6) utilizând (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (1,009 g, 6,32 mmoli), DIEA (3,31 mL, 18,97 mmoli) și HATU (2,89 g, 7,59 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-50% în hexan) un amestec al produselor mono și diamidice, așa cum sunt evidențiate prin ^{1}H RMN, sub forma unui solid galben pal. Solidul brut s-a suspendat în NaOH 1 M (20 mL) și s-a agitat timp de 20 min. Amestecul s-a spălat cu EtOAc (25 mL x 2). Stratul apos s-a separat și s-a acidificat cu HCl concentrat la pH 1. Stratul apos acidificat s-a extras cu EtOAc (25 mL x 2), s-a spălat cu H_2O (20 mL x 2), saramură (20 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat la sec pentru a furniza acid (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxilic **(217b)** (0,55 g, 1,835 mmoli, 29,0% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,10 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,91 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,66 (m, 3H). MS (ES+): 300/302 (M+1); (ES-): 298/300 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3-(5-aminobenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (217e)

Compusul **217c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 7-bromobenzofuran-5-amină **(216b)** (0,3 g, 1,207 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (0,483 g, 1,449 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (0,501

g, 3,62 mmoli) în apă (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,085 g, 0,121 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) 3-(5-aminobenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(217e)** (0,37 g, 91% randament) sub forma unui semisolid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). MS (ES+): 339 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 3-(5-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (217d)

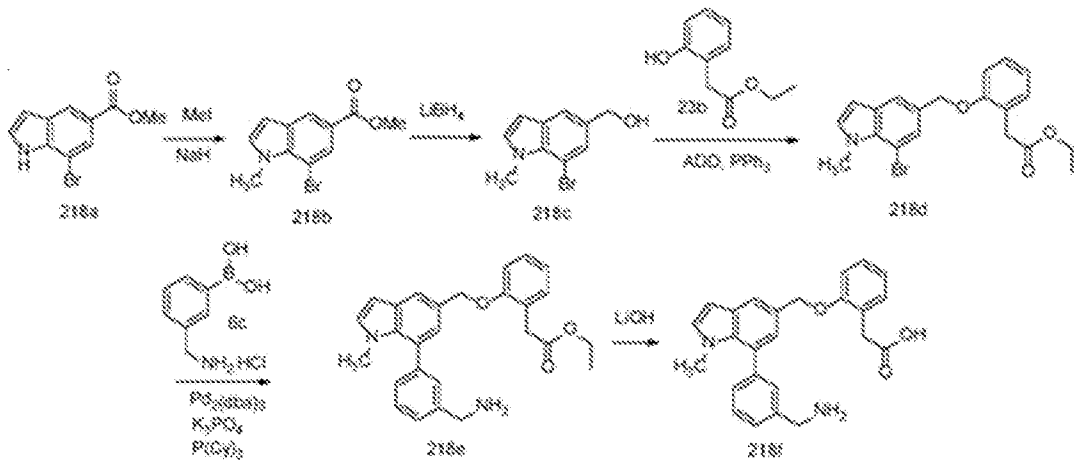
Compusul **217d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din 3-(5-aminobenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(217e)** (119 mg, 0,350 mmoli) utilizând acid (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxilic **(217b)**

(100 mg, 0,334 mmoli), DIEA (129 mg, 1,0 mmoli) și HATU (152 mg, 0,4 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare 3-(5-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(217d)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 4: Prepararea de (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentan-1,2-dicarboxamidă (217e)

Compusul intermediar brut **217d** din etapa 3 s-a suspendat în HCl metanolic 1,5 M (25,6 mL, 38,4 mmoli) și s-a agitat la 60 °C timp de 1 h până când solidul s-a dizolvat complet. Soluția s-a evaporat pentru a îndepărta cea mai mare parte din MeOH și s-a purificat prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) pentru a da (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentan-1,2-dicarboxamidă **(217e)** (124 mg, 72% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 3H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,11 (dt, J = 16,2, 8,1 Hz, 1H), 2,14 - 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 5H); puritate HPLC: 98,5%; MS (ES+): 520 (M+1); (ES-): 518 (M-1).

Schema 218



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (218f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilat de metil (218b)

Compusul **218b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 7-bromo-1H-indol-5-carboxilat de metil **(218a)** (400 mg, 1,574 mmoli; CAS # 885523-35-3) în DMF (5 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 157 mg, 3,94 mmoli) și iodometan (0,245 mL, 3,94 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 6:1)] 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilat de metil **(218b)** (401 mg, 95%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol (218c)

Compusul **218c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilat de metil **(218b)** (380 mg, 1,417 mmoli) în THF (12 mL) utilizând

$LiBH_4$ (3,54 mL, 7,09 mmoli) și MeOH (0,287 mL, 7,09 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 5:1)] (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol **(218c)** (196 mg, 58%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 6,43 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 5,16 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,52-4,49 (m, 2H), 4,08 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (218d)

Compusul **218d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol **(218e)** (185 mg, 0,771 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (303 mg, 1,156 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (347 mg, 1,926 mmoli) și (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (424 mg, 1,156 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 5:1) 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(218d)** (112 mg) sub formă de gumă galbenă; MS (ES-): 400,4 & 402,3 (M-1).

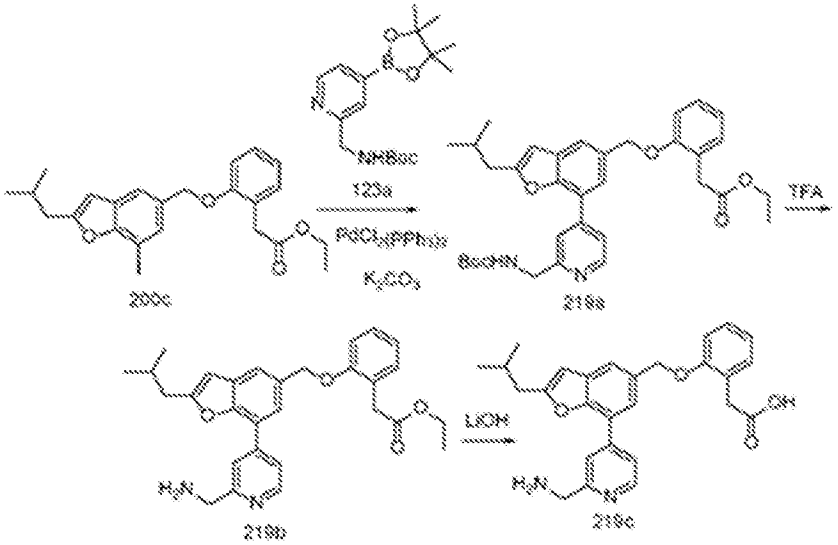
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (218e)

Compusul **218e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(218d)** (108 mg, 0,268 mmoli) în dioxan (3 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (75 mg, 0,403 mmoli), o soluție de fosfat de tripotasiu (0,152 mL, 0,456 mmoli) în apă (0,1 mL), triciclohexilfosfină (45,2 mg, 0,161 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (74 mg, 0,081 mmoli) în atmosferă de argon și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(218e)** (12 mg) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 429,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (218f)

Compusul **218f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(218e)** (12 mg, 0,028 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (8 mg, 0,17 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetic (**218f**) (2,0 mg, 18% pentru trei etape) sub formă de solid roz; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 4H), 7,28 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,50 (d, *J*= 3,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (ES-): 399,30 (M-1) & 435,20 (M+Cl).

Schema 219 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (219c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (219a)

Compusul **219a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200c)** (750 mg, 1,523 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(123a)** (1018 mg, 3,05 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (632 mg, 4,57 mmoli) în apă (5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (160 mg, 0,228 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3,5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-5%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(219a)** (208 mg, 24%) sub forma unui solid gumos brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,19 - 1,99 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,00 - 0,91 (m, 9H); MS (ES+): 573,3 (M+1).

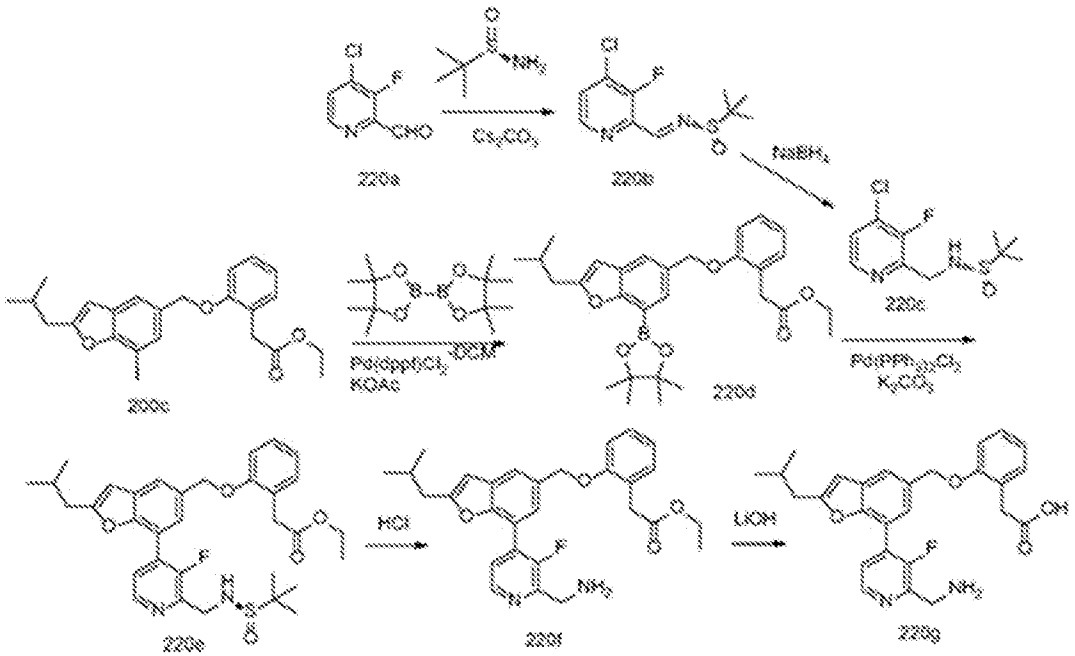
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (219b)

Compusul **219b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(219a)** (200 mg, 0,349 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,269 mL, 3,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-10%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(219b)** (145 mg, 88% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J*= 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, *J*= 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,73 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 2,19 - 1,93 (m, 1H), 1,05 - 0,87 (m, 9H); MS (ES+): 473,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (219c)

Compusul **219c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(219b)** (620 mg, 1,312 mmoli) în MeOH/THF (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (220 mg, 5,25 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(219c)** (167 mg, 86%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb, pufos; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd, *J*= 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,41 - 4,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,73 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,20-1,95 (m, 1H), 0,97 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 445,2 (M+1).

Schema 220 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (220g)

Etapa 1: Prepararea de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (220b)

La o soluție de 4-cloro-3-fluoropicolinaldehidă **(220a)** (6,73 g, 42,2 mmoli; CAS# 1260878-78-1) și Cs_2CO3 (27,5 g, 84 mmoli) în DCM (350 mL) s-a adăugat (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (5,88 g, 48,5 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu DCM și s-a spălat cu saramură (3 x 200 mL). Stratul organic s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220b)** (11,08 g, 100% randament) care s-a utilizat în reacția următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (220c)

La o soluție de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220b)** (11,08 g, 42,2 mmoli) în metanol (211 mL) la 0 °C s-a adăugat $NaBH_4$ (1,595 g, 42,2 mmoli) și s-a agitat timp de 0,5 h. Reacția s-a stins cu acetonă (20 mL) și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a preluat în EtOAc și soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat sub vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (120 g), eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani] pentru a da (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (9,34 g, 84% randament) sub forma unui sirop limpede gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 5,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 9H); Rotație optică [α]D = +53,88 (c = 0,49, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-izobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (220d)

Compusul **220d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-iodo-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(200c)** (750 mg, 1,523 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (580 mg, 2,285 mmoli), acetat de potasiu (449 mg, 4,57 mmoli) și $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (373 mg, 0,457 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%] 2-(2-((2-izobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(220d)** (370 mg) sub forma unui solid albicios.

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (220e)

Compusul **220e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-izobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(220d)** (350 mg, 0,711 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220e)** (282 mg, 1,066 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (150 mg, 0,213 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (295 mg, 2,132 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(220e)** (196 mg) sub forma unei gume brun deschis.

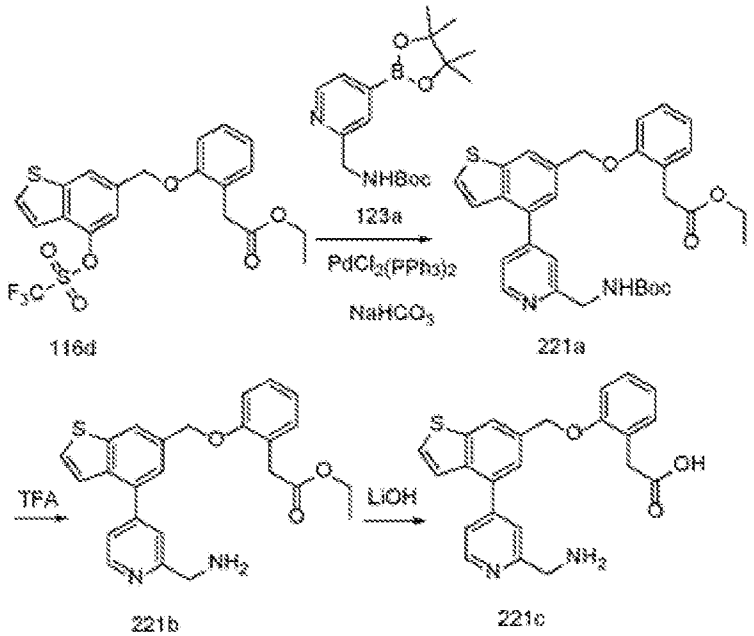
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (220f)

O soluție de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(220e)** (186 mg, 0,313 mmoli) în etanol (5 mL) răcită la 0 °C s-a adăugat acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 0,235 mL, 0,938 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a furniza 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(220f)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 491,3 (M+1) & 513,2 (M+Na).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (220g)

Compusul **220g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(220f)** (154 mg, 0,313 mmoli) în THF (8 mL) și MeOH (8 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (134 mg, 3,13 mmoli) în apă (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-izobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(220g)** (34 mg, 5,4% timp de 4 etape) sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,63 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,46 (m, 3H), 7,82 -7,75 (m, 2H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 - 1,82 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 19F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52; MS (ES$^+$): 463,2 (M +1), MS (ES-): 461,3 (M-1); puritate HPLC: 95,28%.

Schema 221 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (221c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo [b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (221a)

Compusul **221a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(116d)** (240 mg, 0,506 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (254 mg, 0,759 mmoli), o soluție de $NaHCO_3$ (127 mg, 1,517 mmoli) în apă (0,6 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (107 mg, 0,152 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(221a)** (195 mg, 72%) sub formă de gumă incoloră; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,17 - 8,15 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 5H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,32 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 533,2 (M+1).

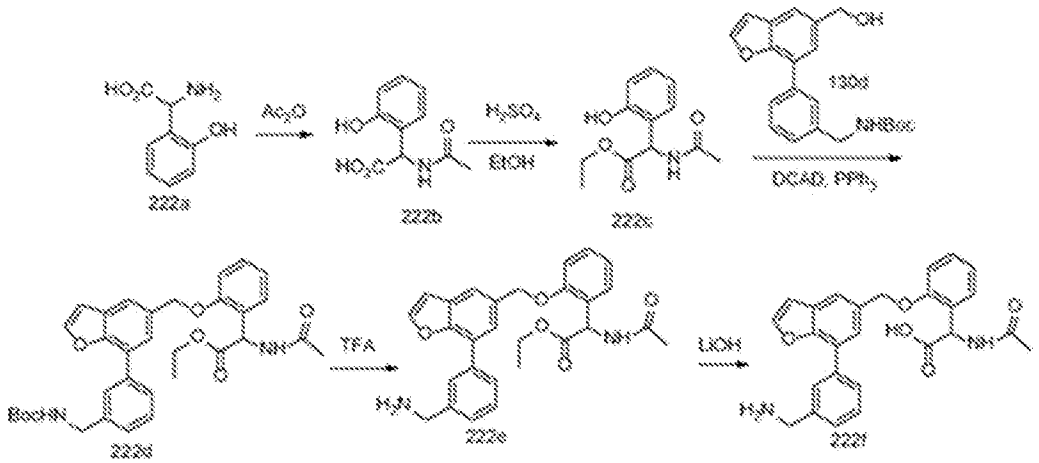
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (221b)

Compusul **221b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(221a)** (185 mg, 0,347 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,268 mL, 3,47 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 2:1)] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(221b)** (131 mg, 87%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 433,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (221c)

Compusul **221c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(221b)** (120 mg, 0,277 mmoli) în MeOH/THF (7 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (71 mg, 1,67 mmoli) în apă (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(221c)** (43 mg, 38%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 - 8,75 (m, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,93 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 2H); MS (ES+): 405,15 (M+1); MS (ES-): 403,30 (M-1); puritate HPLC: 89,53%.

Schema 222 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (222f)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetic (222b)

La o soluție de acid 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acetic **(222a)** (1 g, 5,98 mmoli; CAS# 25178-38-5) în apă (20 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (0,502 g, 12,56 mmoli), anhidridă acetică (1,411 mL, 14,96 mmoli) și s-a agitat timp de 30 de minute la TC. Soluția s-a acidificat cu HCl 3 N și s-a extras cu acetat de

etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da acid 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetic **(222b)** (1,1 g, 88% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+) 210,10 (M+1), (ES-) 208,20 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (222c)

La o soluție de acid 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetic **(222b)** (1,06 g, 5,07 mmoli) în etanol (20 mL) s-a adăugat acid sulfuric (0,270 mL, 5,07 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 2h. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a neutralizat cu bicarbonat de sodiu și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta etanolul în exces. Reziduul s-a diluat cu apă (30 mL) și acetat de etil (100 mL). Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Stratul organic combinat s-a spălat cu apă (2 x 20 mL), saramură (20 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(222c)** (700 mg, 58% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 6,93 -6,69 (m, 2H), 5,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18 - 3,91 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (222d)

Compusul **222d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (0,453 g, 1,283 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (0,370 g, 1,411 mmoli) 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(222c)** (0,35 g, 1,475 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 0,518 g, 1,411 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(222d)** (480 mg, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 3H), 7,61 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,82 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 1,86 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,25 (M+1-Boc), (ES-) 571,40 (M-1).

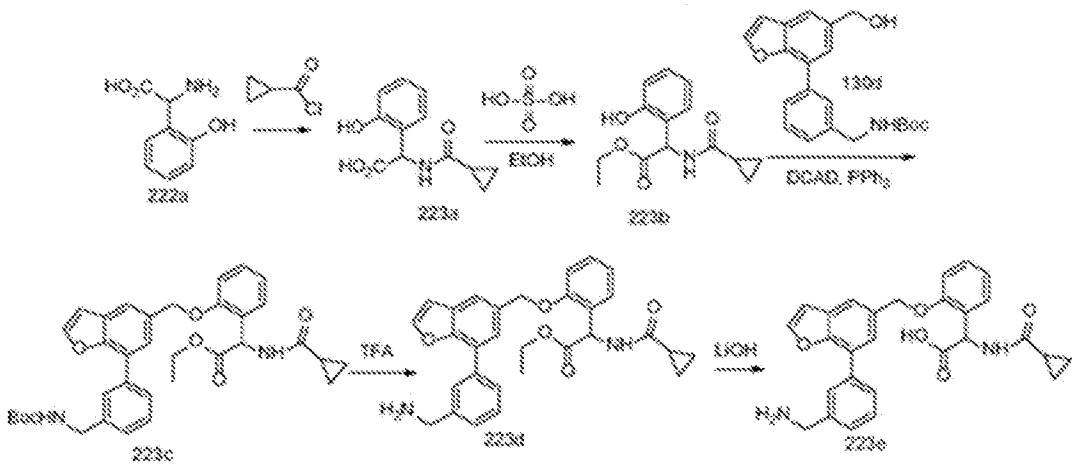
Etapa 4: Prepararea de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (222e)

Compusul **222e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(222d)** (100 mg, 0,175 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,135 mL, 1,746 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(222e)** (83 mg, 100% randament) care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 473,25 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (222f)

Compusul **222f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(222e)** (83 mg, 0,176 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (21 mg, 0,878 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(222f)** (43 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (td, J = 7,4, 6,8, 1,8 Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (ES+): 445,2 (M+1), (ES-): 443,3 (M-1).

Schema 223 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetic (223e)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetic (223a)

La o soluție de acid 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acetic **(222a)** (1 g, 5,98 mmoli; CAS# 25178-38-5) în apă (20 mL)/THF (10 mL) răcită la 0 °C s-a adăugat bicarbonat de sodiu (2,010 g, 23,93 mmoli), o soluție de clorură de ciclopropancarbonil (1,629 mL, 17,95 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) și s-a lăsat să se încălzească la TC. Soluția s-a acidificat cu HCl 3 N și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da acid 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetic **(223a)** (2,03 g) sub forma unui sirop gros, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,05 (m, 2H), 6,93 - 6,60 (m, 2H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 0,71 - 0,58 (m, 4H); MS (ES+): 236,1 (M+1), (ES-): 270,3 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (223b)

Compusul **223b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 222 din acid 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetic **(223a)** (2,03 g, 8,63 mmoli) în etanol (30 mL) utilizând acid sulfuric (0,920 mL, 17,26 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(223b)** (585 mg, 26% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,04 (m, 2H), 6,92 - 6,68 (m, 2H), 5,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,74 - 0,51 (m, 4H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil (223c)

Compusul **223c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (642 mg, 1,816 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (548 mg, 2,089 mmoli), 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(223b)** (550 mg, 2,089 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 800 mg, 2,180 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil **(223c)** (1,15 g, 106% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,63 (m, 4H); MS (ES+): 499,20 (M+1-Boc), 599,25 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil (223d)

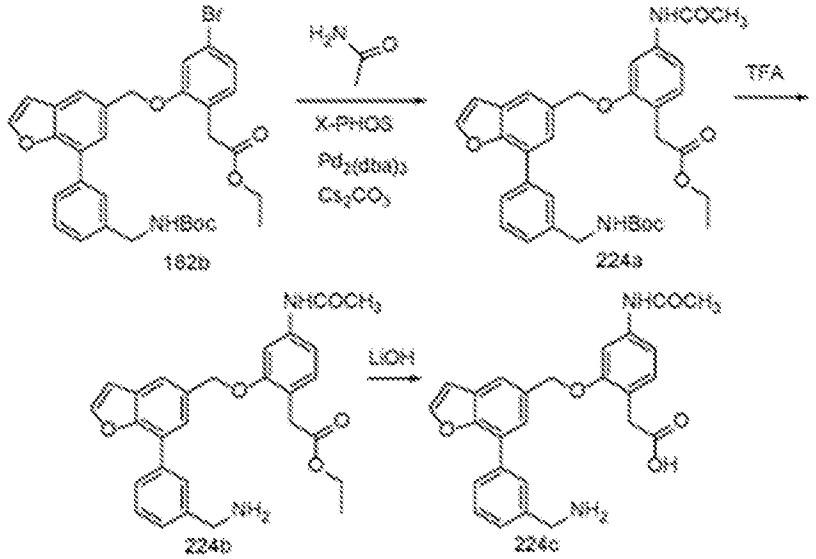
Compusul **223d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil **(223c)** (1 g, 1,670 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (1,287 mL, 16,70 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare compusul **223d** (840 mg, 101% randament) ca sare de TFA. 100 mg din acest material s-a purificat prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în

apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil **(223d)** ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (qd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 2H), 1,76 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,64 (dt, *J* = 18,0, 6,9 Hz, 4H); MS (ES+): 499,3 (M+1), 521,2 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetic (223e)

Compusul **223e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetat de etil **(223d)** (833 mg, 1,67 mmoli) în THF (10 mL) și metanol (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (160 mg, 6,68 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetic **(223e)** (250 mg, 32% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,76 - 0,48 (m, 4H); MS (ES+): 471,2 (M+1), (ES-): 469,3 (M-1).

Schema 224 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (224c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (224a)

Un amestec de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((terț-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,300 g, 0,505 mmoli), acetamidă (0,089 g, 1,514 mmoli), (Notă: acetamida s-a uscat pe P_2O_5 înainte de folosire), Cs_2CO_3 (0,164 g, 0,505 mmoli), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS) (0,048 g, 0,101 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,050 mmoli) s-a purjat cu flux pozitiv de azot timp de 10 min, urmată de adiția de toluen anhidru (10 mL) în flux pozitiv de azot. Vasul s-a încălzit la 95 °C timp de 4 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (100 mL) și saramură (100 mL). Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (100 mL). Stratul organic combinat s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 40%] pentru a da 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(224a)** (0,233 g, 81% randament) sub forma unui sirop portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,17

(s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,3 (M+1, -Boc).

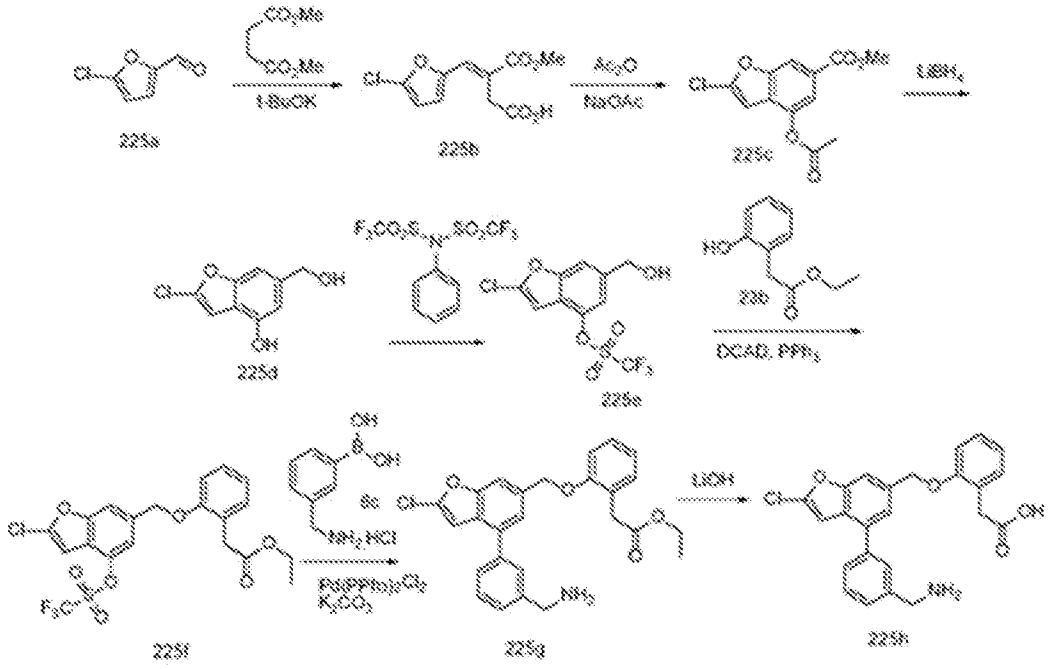
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (224b)

Compusul **224b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(224a)** (0,205 g, 0,358 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,552 mL, 7,16 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(224b)** (0,133 g, 79% randament) sub forma unui solid brun; MS (ES+): 473,25 (M+1); MS (ES-): 471,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (224c)

Compusul **224c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(224b)** (0,130 g, 0,275 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,688 mL, 1,376 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(224c)** (0,032 g, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 10,10 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,54 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (q, *J*= 5,9 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,04 (s, 3H); MS (ES+): 445,2 (M+1); MS (ES-): 443,3 (M-1); puritate HPLC: 86,98%; Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 62,03; H, 5,51; N, 5,56; Găsit: C, 61,88; H, 5,45; N, 5,51.

Schema 225 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (225h)

Etapa 1: Prepararea de acid 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic (225b)

Compusul **225b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 215 din 5-clorofuran-2-carbaldehidă **(225a)** (2,47 g, 18,92 mmoli; CAS# 21508-19-0) în t-BuOH (5 mL), utilizând *t*-butoxid de potasiu (3,5 g, 30,6 mmoli) în *t*-BuOH (20 mL) și succinat de dimetil (7,1 g, 48,6 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 120 g, eluând cu 0-60% acetat de etil în hexan) acid 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic **(225b)** (3,43 g,

74% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 3,6, 0,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilat de metil (225c)

Compusul **225c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 215 din acid 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoic **(225b)** (3,43 g, 14,02 mmoli) în anhidridă acetică (20 mL) utilizând NaOAc (5,1 g, 62,2 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil 0-40% în hexan) 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilat de metil **(225c)** (1,68 g, 45% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2fHz, 1H), 7,26 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (225d)

Compusul **225d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilat de metil **(225c)** (698 mg, 2,60 mmoli) în THF (20 mL) utilizând $LiBH_4$ (3,3 mL, 13,20 mmoli) și MeOH (0,53 mL, 13,10 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12g, eluând cu EtOAc în hexan din 20 la 75%] 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol **(225d)** (274 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 6,95 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Etapa 4: Prepararea de trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-il (225e)

Compusul **225e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 116 din 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol **(225d)** (644 mg, 3,24 mmoli) în DMF (15 mL) utilizând 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (1,19 g, 3,26 mmoli) și trietilamină (1 mL, 7,17 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 24 g, eluând cu EtOAc 0-50% în hexan) trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-il **(225e)** (1,01 g, 94% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -72,68.

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (225f)

Compusul **225f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din trifluorometansulfonat de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-il **(225e)** ((970 mg, 2,93 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (778 mg, 2,97 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (699 mg, 3,88 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (1,19 g, 3,24 mmoli) în DCM (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, EtOAc 0-40% în hexan) 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**225f**) (839 mg, 58% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (225g)

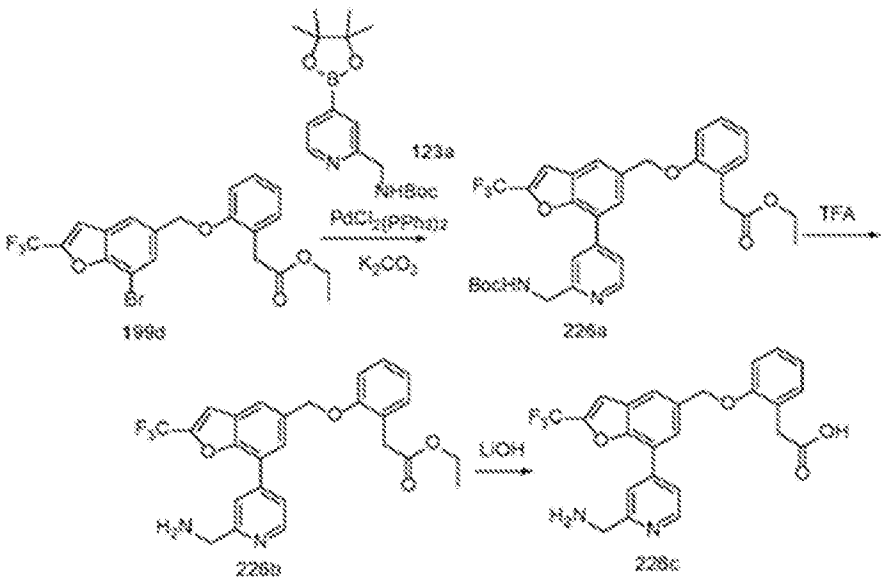
Compusul **225g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**225f**) (280 mg, 0,568 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (102 mg, 0,676 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (280 mg, 2,026 mmoli) în apă (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62 mg, 0,088 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%) 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**225g**) (137 mg, 54% randament) sub forma unui ulei transparent. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,61 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 5,7, 1,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,10 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,17 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 450,2 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (225h)

Compusul **225h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(225g)** (137 mg, 0,304 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (62 mg, 1,478 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând

HCl 0,1%) acid 2-(2-((4-(3 -(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (**225h**) (51 mg, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 422,1 (M+1); MS(ES-): 420,2 (M-1).

Schema 226 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (226c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (226a)

Compusul **226a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**199d**) (229 mg, 0,501 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (259 mg, 0,775 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (214 mg, 1,548 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (62 mg, 0,088 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu acetat de etil în hexani din 20-100%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(226a)** (166 mg, 57% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,71 (dd, *J* = 5,3, 0,9 Hz, 1H), 7,90 - 7,65 (m, 4H), 7,38 - 7,18 (m, 4H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroform-*d*) δ -64,74; MS(ES+): 585,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (226b)

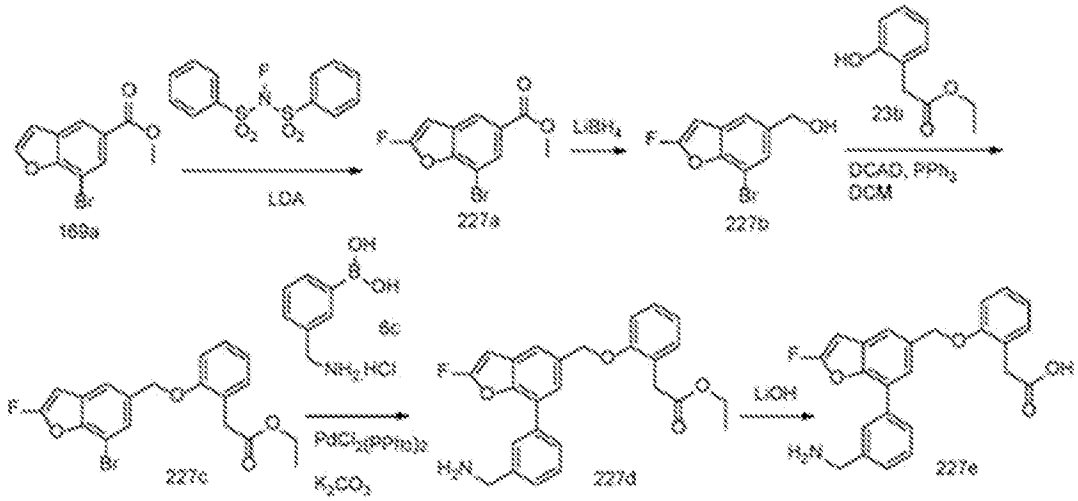
Compusul **226b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(226a)** (166 mg, 0,284 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,3 mL, 3,89 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu DMA80/DCM, de la 0-80%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(226b)** (112 mg, 81% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 485,2 (M+1); MS(ES-): 483,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (226c)

Compusul **226c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(226b)** (112 mg, 0,231 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (63 mg, 1,50 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18

(50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(226c)** (58 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,34. MS (ES+): 457,2 (M+1); MS(ES-): 455,2 (M-1). Puritate HPLC 99,24%.

Schema 227 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (227e)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilat de metil (227a)

La o soluție agitată de 7-bromobenzofuran-5-carboxilat de metil **(169a)** (5 g, 19,60 mmoli) în THF uscat (90 mL) la -78°C sub N_2 s-a adăugat prin picurare LDA (19,6 mL, 1,5 M, 29,4 mmoli). Amestecul s-a menținut la -78°C timp de 1,5 h, urmată de adiția de o soluție de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzensulfonamidă (12,5 g, 39,6 mmoli) în THF (60 mL). Amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Reacția s-a stins cu soluție saturată apoasă de NH_4Cl și s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au spălat cu saramură, s-au uscat pe Na_2SO_4 și s-au concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu acetat de etil/hexani, 0-40%] pentru a da 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilat de metil **(227a)** (453 mg, 9% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -109,09.

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (227b)

Compusul **227b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilat de metil **(227a)** (495 mg, 1,813 mmoli) în THF (15 mL) utilizând $LiBH_4$ (1,45 mL, 5,80 mmoli) și MeOH (,225 mL, 5,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] urmată de purificare utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (90 mg, 20% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,46 - 7,25 (m, 2H), 5,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,84 (s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroform-d) δ -109,55.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (227c)

Compusul **227c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (90 mg, 0,367 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (107 mg, 0,408 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (91 mg, 0,505 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 162 mg, 0,441 mmoli) în DCM (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(227c)** (116 mg, 78% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,51 (p, J = 0,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 - 6,89 (m, 2H), 5,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroform-d) δ -109,43.

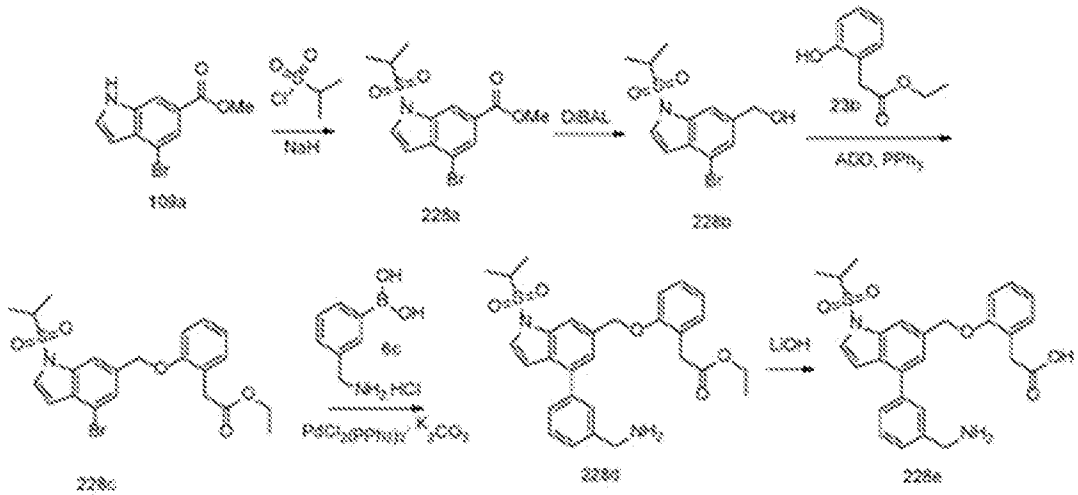
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (227d)

Compusul **227d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(227c)** (116 mg, 0,285 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (60 mg, 0,397 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (121 mg, 0,876 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (32 mg, 0,046 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(227d)** (48 mg, 39% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,76 - 7,53 (m, 2H), 7,39 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 3H), 7,27 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,82 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,06 - 3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroform-*d*) δ -110,82. MS (ES+): 434,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (227e)

Compusul **227e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(227d)** (48 mg, 0,111 mmoli) în MeOH/THF (4 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (32 mg, 0,763 mmoli) în apă (1,6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(227e)** (25 mg, 56% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 3H), 7,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 14,2, 1,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 6,84 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,56. MS (ES+): 406,1 (M+1); MS (ES-): 404,2 (M-1). Puritate HPLC 97,63%.

Schema 228



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (228e)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil (228a)

Compusul **228a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (2 g, 7,87 mmoli) în DMF (25 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral, 0,94 g, 23,61 mmoli) și clorură de propan-2-sulfonil (2,66 mL, 23,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-50%] 4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(228a)** (2,79 g, 98% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 360,0, 362,0 (M+1); MS (ES-): 358,1, 360,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (228b)

Compusul **228b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(228a)** (1 g, 2,79 mmoli) în diclorometan (10 mL) utilizând hidrură de diizobutilaluminiu (soluție 1M în diclorometan) (6,98 mL, 6,98 mmoli). Aceasta

a dat după prelucrare (4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(228b)** (0,88 g, 95% randament) sub forma unui solid cristalin alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 5,9, 0,7 Hz, 2H), 3,91 - 3,70 (m, 1H), 1,29 - 1,09 (m, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (228c)

Compusul **228c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol **(228b)** (0,88 g, 2,65 mmoli) în toluen (15 mL) utilizând trifenilfosfină (0,90 g, 3,44 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,621 g, 3,44 mmoli) și (E)-diazenă-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanonă) (0,87 g, 3,44 mmoli) în toluen (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10% timp de 40 min, apoi 10%-50%] 2-(2-((4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(228c)** (1,15 g, 88% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES-): 493,2, 495,2 (M-1).

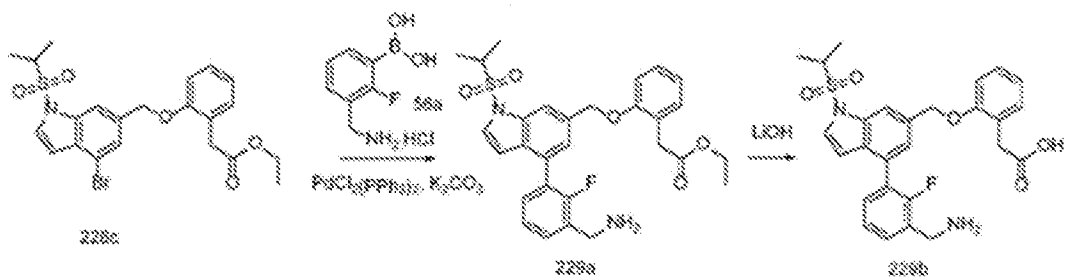
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (228d)

Compusul **228d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**228c**) (0,24 g, 0,49 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,14 g, 0,73 mmoli), K_2CO_3 (0,13 g, 0,97 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,051 g, 0,073 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(228d)** (0,12 g, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 521,3 (M+1), MS (ES-): 519,3 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (228e)

Compusul **228e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(228d)** (0,09 g, 0,16 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,06 g, 1,31 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(228e)** (0,05 g, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 493,2 (M+1), MS (ES-): 491,3 (M-1).

Schema 229



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (229b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (229a)

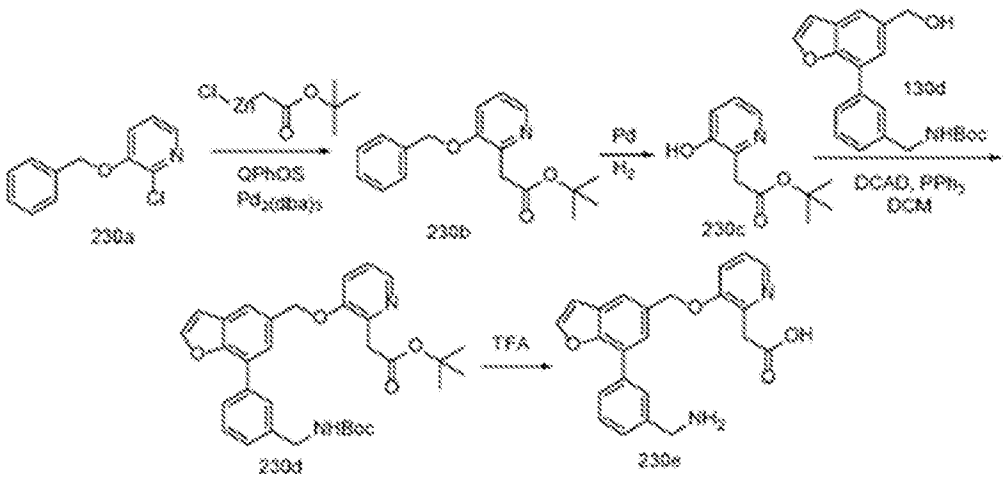
Compusul **229a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**228c**) (0,24 g, 0,49 mmoli) în

dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,15 g, 0,73 mmoli), K_2CO_3 (0,13 g, 0,97 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,051 g, 0,073 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(229a)** (0,14 g, 54% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,18 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 539,3 (M+1), MS (ES-): 537,3 (M-1). Puritate HPLC: 96,40%.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (229b)

Compusul **229b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(229a)** (0,2 g, 0,37 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,13 g, 2,97 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(229b)** (0,12 g, 63% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H), 8,04 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,85 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,54; MS (ES+): 511,2 (M+1), MS (ES-): 509,3 (M-1).

Schema 230 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetic (230e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-(benziloxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil (230b)

Compusul **230b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 163 din 3-(benziloxi)-2-cloropiridină **(230a)** (0,3 g, 1,366 mmoli; CAS# 108082-72-0) în THF (5 mL) utilizând $Pd_2(dba)_3$ (0,125 g, 0,137 mmoli), Q-Phos (0,097 g, 0,137 mmoli) și clorură de (2-terț-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (soluție 0,5 M în eter) (5,46 mL, 2,73 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0-40 la 100%)] 2-(3-(benziloxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil (**230b**) (165 mg, 40% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 4H), 7,40 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (ES+): 300,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetat de *terț*-butil (230c)

La o soluție de 2-(3-(benziloxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil **(230b)** (160 mg, 0,534 mmoli) în acetat de etil (20 mL) s-a adăugat Pd/C (10% on carbon, 57 mg, 0,053 mmoli) și s-a hidrogenat cu presiune de balon timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a filtrat printr-un tampon de Celite și s-a concentrat în vid pentru a da 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetat de *terț*-butil (**230c**) (112 mg, 100% randament) sub forma unui

solid roz deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 7,93 (dd, *J*= 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) 210,1 (M+1), (ES-) 208,3 (M-1).

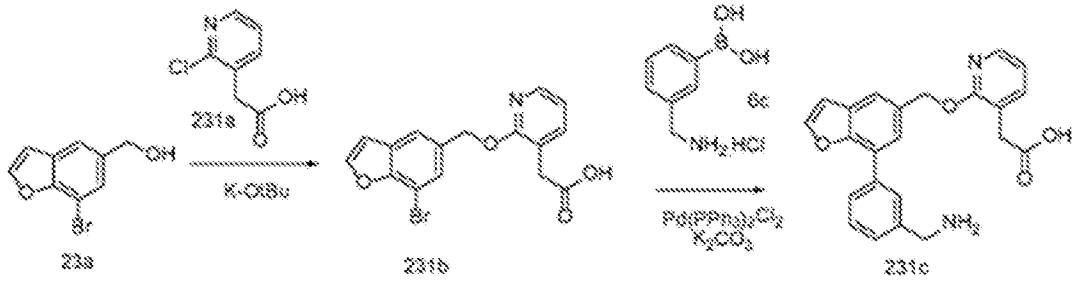
Etapa 3: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil (230d)

Compusul **230d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** 169 mg, 0,478 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (144 mg, 0,550 mmoli), 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetat de *terț*-butil **(230c)** (115 mg, 0,550 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 211 mg, 0,573 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%] 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil **(230d)** (250 mg, 96% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 3H), 7,56 (dd, *J* = 13,9, 1,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (d, *J*= 1,1 Hz, 9H), 1,24 (s, 9H); MS (ES+): 545,3 (M+1), 567,3 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetic (230e)

Compusul **230e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetat de *terț*-butil **(230d)** (245 mg, 0,450 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,347 mL, 4,50 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetic **(230e)** (200 mg, 96% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 - 8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,29 - 4,12 (m, 4H); MS (ES+) 389,20 (M+1), (ES+): 387,25 (M-1); puritate HPLC: 93,23%.

Schema 231 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic (231c)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic (231b)

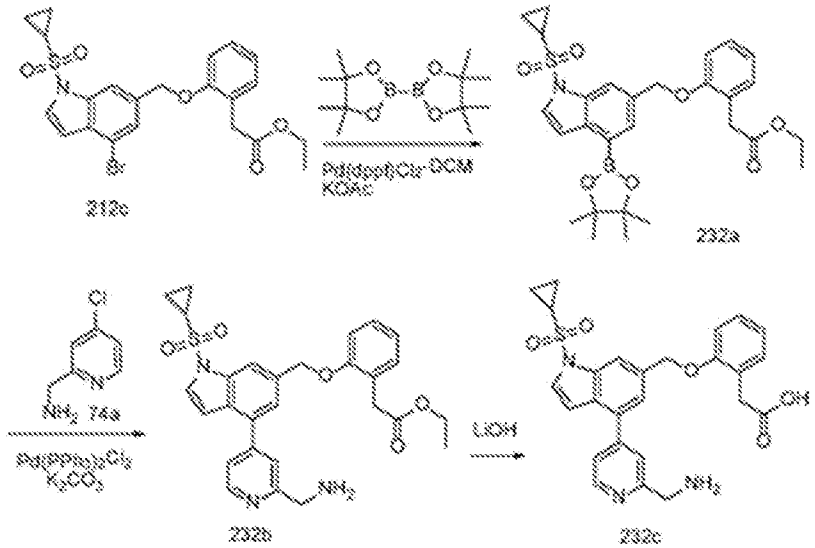
La o soluție de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (500 mg, 2,202 mmoli) și acid 2-(2-cloropiridin-3-il)acetic **(231a)** (378 mg, 2,202 mmoli; CAS# 61494-55-1) în 1,4-dioxan (10 mL) s-a adăugat terț-butoxid de potasiu (741 mg, 6,61 mmoli) și s-a încălzit la 110 °C timp de 2 h. Reacția s-a răcit la TC, s-a diluat cu apă și s-a acidificat la pH 6. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil (3 x 50 mL) și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 25 g, eluând cu un amestec 9:1 (acetat de etil și metanol) în hexani (0 la 100%)] pentru a da acid 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic **(231b)** (380 mg, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 362,00, 364,00 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic (231c)

Compusul **231c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din acid 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic **(231b)** (300 mg, 0,828 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (233 mg, 1,242 mmoli), K_2CO_3 (343 mg, 2,485 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (87 mg, 0,124 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin

cromatografie rapidă pe coloană [silica (25 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetic **(231c)** (102 mg, 32% randament) sub forma unui solid de culoare bubalină; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,04 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES+): 389,20 (M+1), (ES-): 387,30 (M-1).

Schema 232



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (232c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (232a)

Compusul 232a s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**212c**) (0,9 g, 1,83 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,70 g, 2,74 mmoli), acetat de potasiu (0,36 g, 3,66 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,22 g, 0,27 mmoli) în dioxan anhidru (7 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(232a)** (0,67 g, 67% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,25 - 1,11 (m, 2H), 1,11 - 0,93 (m, 5H).

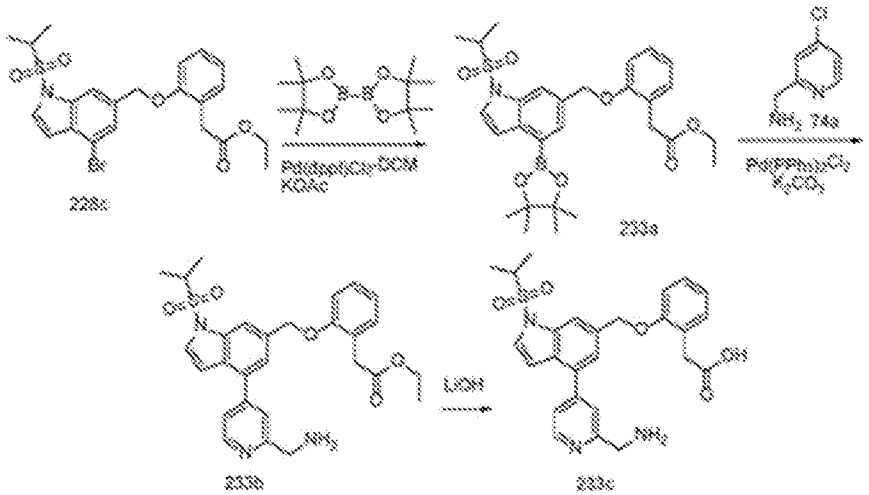
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (232b)

Compusul **232b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(232a)** (0,3 g, 0,56 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,10 mL, 0,83 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,06 g, 0,08 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,12 g, 0,83 mmoli) în apă (0,4 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(232b)** (0,1 g, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,91 - 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 1,33 - 1,03 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 520,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (232c)

Compusul **232c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(232b)** (0,1 g, 0,19 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,07 g, 1,54 mmoli) în apă (0,4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(232c)** (0,04 g, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,13 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,24 - 3,05 (m, 1H), 1,37 - 0,99 (m, 4H); MS (ES+): 492,2 (M+1), MS (ES-): 490,2 (M-1).

Schema 233



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (233c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-(izopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (233a)

Compusul **233a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**228c**) (0,6 g, 1,21 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,46 g, 1,82 mmoli), acetat de potasiu (0,24 g, 2,43 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,15 g, 0,18 mmoli) în dioxan anhidru (7 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(2-((1-(izopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(233a)** (0,43 g, 66% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,75 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,07 (s, 6H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (233b)

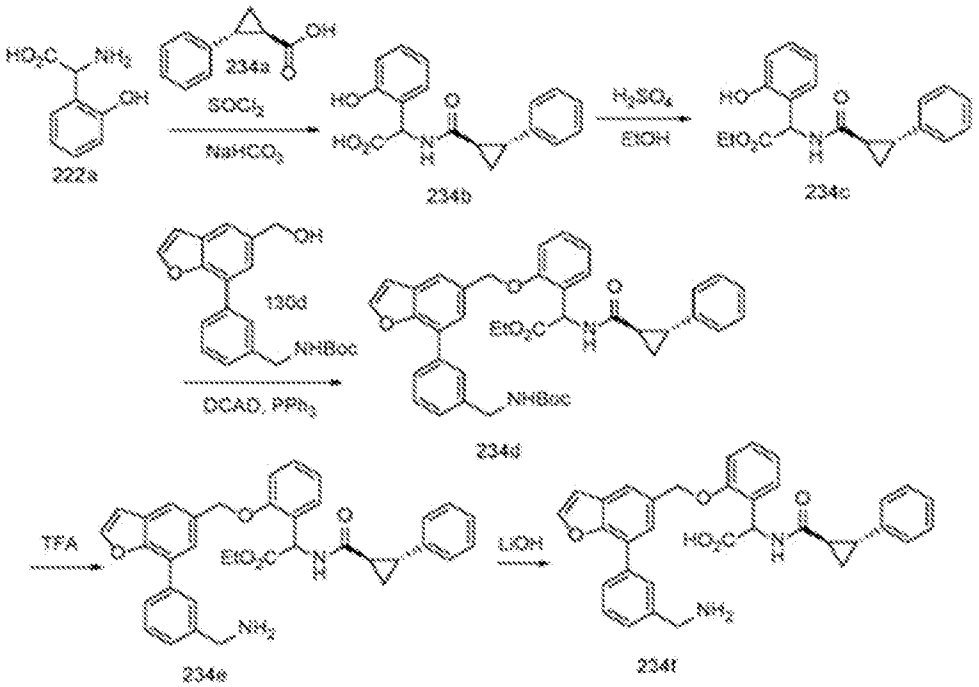
Compusul **233b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(izopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(233a)** (0,2 g, 0,37 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,064 mL, 0,554 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,04 g, 0,06 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,08 g, 0,55 mmoli) în apă (0,4 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(233b)** (0,06 g, 29% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (dd,

J = 3,8, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 522,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (233c)

Compusul **233c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(233b)** (0,05 g, 0,1 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,03 g, 0,77 mmoli) în apă (0,4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(izopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(233c)** (0,03 g, 66% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 494,1 (M+1), MS (ES-): 492,3 (M-1).

Schema 234 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic (234f)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic (234b)

La o soluție agitată de acid (1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxilic **(234a)** (1,019 g, 6,28 mmoli; CAS# 939-90-2) în DCM (10 mL) s-a adăugat clorură de tionil (0,504 mL, 6,91 mmoli), DMF (0,02 mL) și s-a încălzit la reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a dizolvat în THF (20 mL), s-a adăugat la o soluție de acid 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acetic (0,7 g, 4,19 mmoli) și bicarbonat de sodiu (1,759 g, 20,94 mmoli) în apă (15 mL) la 0 °C. Reacția s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a acidificat cu HCl 3 N la pH 4 și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (25 mL), s-au uscat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a triturat cu hexani și s-a colectat prin filtrare pentru a da acid 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic **(234b)** (1,45 g, 111% randament) sub forma unui solid alb. Acesta s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 312,20 (M+1), (ES-): 310,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil (234c)

Compusul **234c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 222 din acid 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic **(234b)** (1,42 g, 4,56 mmoli) în etanol (30 mL) utilizând acid sulfuric (0,486 mL, 9,12 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234c)** (1,14 g, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 8,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 5H), 6,89 - 6,74 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 2,32 - 2,14 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 1H), 1,27 - 1,12 (m, 1H), 1,11 (m, 3H); MS (ES+): 340,2 (M+1), 338,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil (234d)

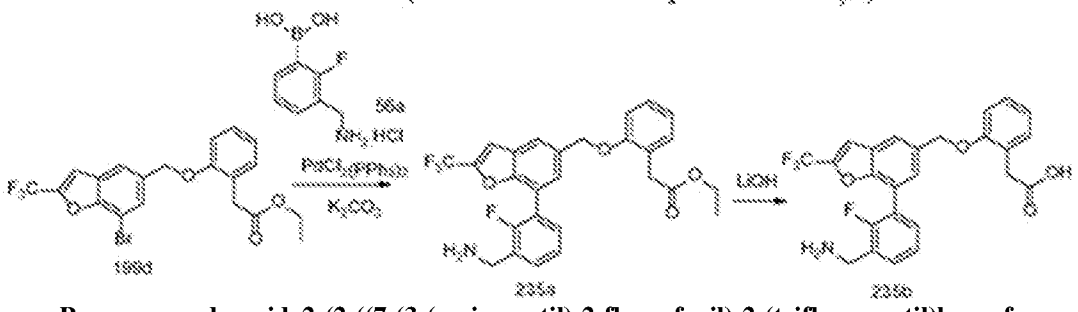
Compusul **234d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(130d)** (600 mg, 1,698 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (512 mg, 1,952 mmoli) 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234c)** (663 mg, 1,952 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 748 mg, 2,037 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234d)** (855 mg, 75% randament) sub forma unei spume albe; MS (ES+): 575,30 (M+1-Boc).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil (234e)

Compusul **234e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234d)** (750 mg, 1,111 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,856 mL, 11,11 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234e)** (639 mg, 100% randament) ca sare de TFA care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 575,30 (M+1).Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic (234f)

Compusul **234f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetat de etil **(234e)** (500 mg, 0,870 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (83 mg, 3,48 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetic **(234f)** (332 mg, 70% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 8,80 (dd, *J*= 13,2, 8,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,11 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,79 (dd, *J*= 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J*= 13,1, 7,5, 2,6 Hz, 3H), 7,25 - 7,07 (m, 4H), 7,06 - 6,93 (m, 3H), 5,92 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,33 (d, *J*= 5,5 Hz, 2H), 4,23 - 4,05 (m, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,43 - 1,04 (m, 2H); MS (ES+): 547,2 (M+1), (ES-): 545,3 (M-1); puritate HPLC: 98,60%.

Schema 235 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (235b)

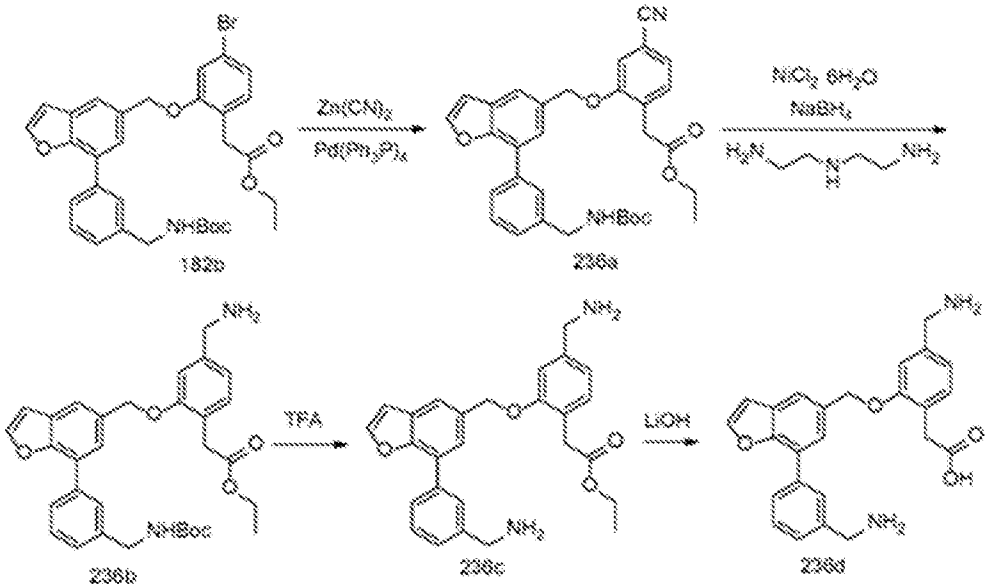
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (235a)

Compusul **235a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(199d)** (198 mg, 0,433 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (125 mg, 0,610 mmoli) o soluție de K_2CO_3 (164 mg, 1,187 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (46 mg, 0,066 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-60%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(235a)** (156 mg, 72% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 502,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (235b)

Compusul **235b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(235a)** (156 mg, 0,311 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (72 mg, 1,72 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(235b)** (33 mg, 22% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,41, -118,91. MS (ES+): 474,1 (M+1); MS(ES-): 472,3 (M-1). Puritate HPLC 98,86%.

Schema 236 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (236d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (236a)

Un amestec de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,600 g, 1,009 mmoli), dicianozinc (0,142 g, 1,211 mmoli), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,350 g, 0,303 mmoli) s-a purjat cu azot timp de 10 min. S-a adăugat DMF anhidră (6,0 mL) și suspensia s-a încălzit într-un cuptor cu microunde timp de 40 min la 120 °C. Amestecul de reacție s-a răcit la TC, s-a diluat cu acetat de etil (100 mL) și saramură (100 mL). Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0 la 100%) pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(236a)** (0,435 g, 80% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 3H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES-): 539,4 (M-1)

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (236b)

La o soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(236a)** (0,150 g, 0,277 mmoli) în metanol (10 mL) răcită la 0 °C, s-a adăugat clorură de nichel(II) hexahidrat (0,016 g, 0,069 mmoli), urmată de borohidrură de sodiu (0,063 g, 1,665 mmoli) în decursul unei perioade de 10 min și s-a agitat timp de 1h. Amestecul de reacție s-a stins cu N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,060 mL, 0,555 mmoli), s-a agitat la TC timp de 1h și s-a concentrat în vid. Reziduul rezultat s-a partiționat între saramură (100 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au uscat, s-au filtrat, s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 40%) pentru a furniza 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(236b)** (0,138 g, 91% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 545,1 (M+1); MS (ES-): 579,0 (M+Cl).

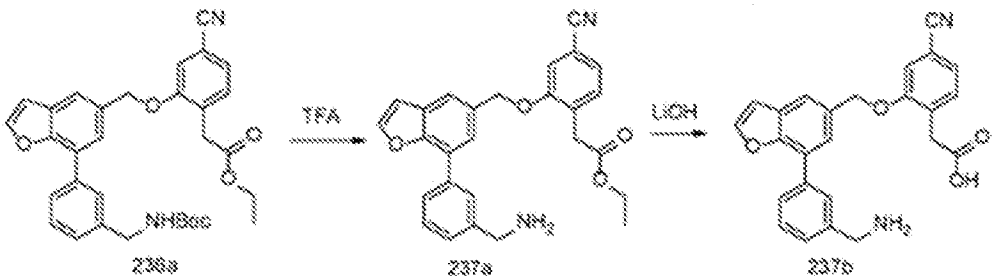
Etapa 3: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (236c)

Compusul **236c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(236b)** (0,132 g, 0,242 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,373 mL, 4,85 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(236c)** (0,068 g, 63% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 445,0 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (236d)

Compusul **236d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(236c)** (0,065 g, 0,146 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând LiOH 2M (0,731 mL, 1,462 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C-18, coloană de oțel (250mm x 30mm) eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(236d)** (0,032 g, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,54 (sl 6H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J*= 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,00 (M+1); MS (ES-): 415,00 (M-1).

Schema 237 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



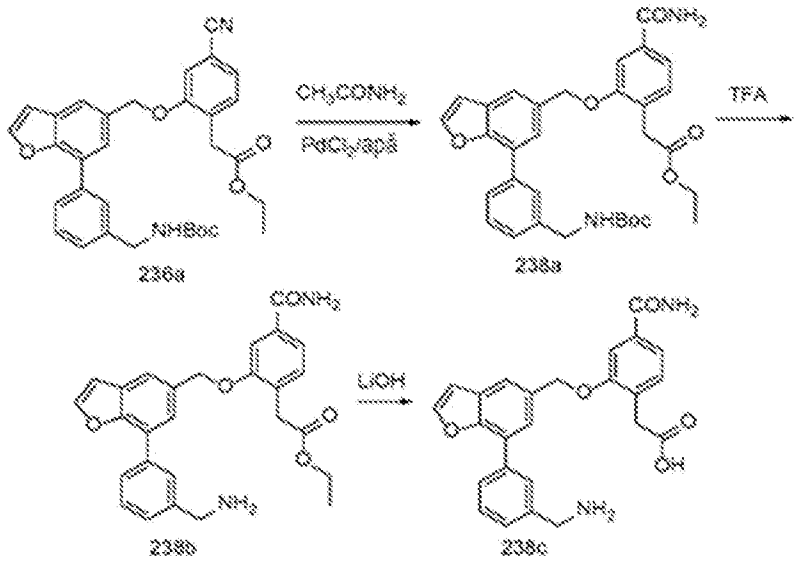
Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (237b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (237a)

Compusul **237a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(236a)** (0,210 g, 0,388 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,6 mL, 7,77 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(237a)** (0,159 g, 0,361 mmoli, 93% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 441,2 (M+1); MS (ES-): 439,3 (M-1).Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (237b)

Compusul **237b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(237a)** (0,142 g, 0,322 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (8 mL) utilizând LiOH 2M (0,806 mL, 1,612 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%) urmată de cromatografie pe coloană în fază inversă [EZ-PREP, coloană C-18, 100 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(237b)** (0,034 g, 0,082 mmoli, 25,6% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,58 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (td, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 413,2 (M+1); puritate HPLC: 98,84%; Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 63,69; H, 5,02; N, 5,94; Găsit: C, 63,84; H, 4,96, N, 5,92.

Schema 238 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (238c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (238a)

Un amestec de 2-(2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(236a)** (0,185 g, 0,342 mmoli), acetamidă (0,121 g, 2,053 mmoli), clorură de paladiu(II) (9,10 mg, 0,051 mmoli) în THF (2,00 mL) și apă (0,25 mL) s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (100 mL) și saramură (100 mL). Stratul apos s-a separat și s-a extras cu acetat de etil (100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (**238a**) (0,166 g, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 3H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 581,3 (M+Na); MS (ES-): 593,4 (M+Cl).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (238b)

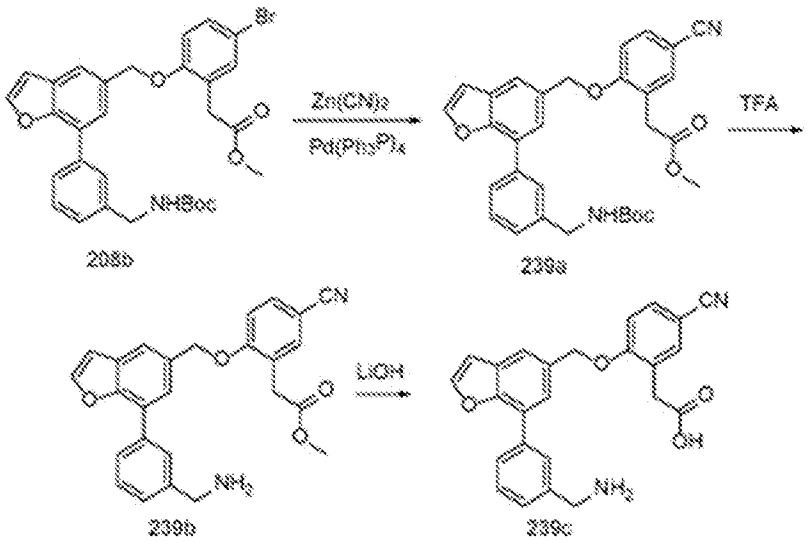
Compusul **238b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(238a)** (0,162 g, 0,290 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,447 mL, 5,80 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare cromatografie pe coloană cu fază rapidă (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM

de la 0-100%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (**238b**) (0,072 g, 43% randament) ca sare de TFA sub forma unei ceruri limpezi; MS (ES+): 459,2 (M+1); MS (ES-): 457,3 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (238c)

Compusul **238c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(238b)** (0,070 g, 0,122 mmoli) în THF (3 mL) și metanol (6 mL) utilizând LiOH 2M (0,306 mL, 0,611 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%) urmată de cromatografie pe coloană în fază inversă (EZ-PREP, coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(238c)** (0,034 g, 65% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,42 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 7,93 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 431,1 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 59,70; H, 5,41; N, 5,57; Găsit: C, 59,80; H, 5,30; N, 5,70.

Schema 239 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetic (239c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil (239a)

Compusul **239a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 236 din 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (0,4 g, 0,69 mmoli) în DMF (5 mL) utilizând dicianozinc (0,10 g, 0,83 mmoli), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,16 g, 0,14 mmoli) și încălzind la 100 °C într-o baie de ulei timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0 la 60%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil (**239a**) (0,3 g, 83% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-): 525,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil (239b)

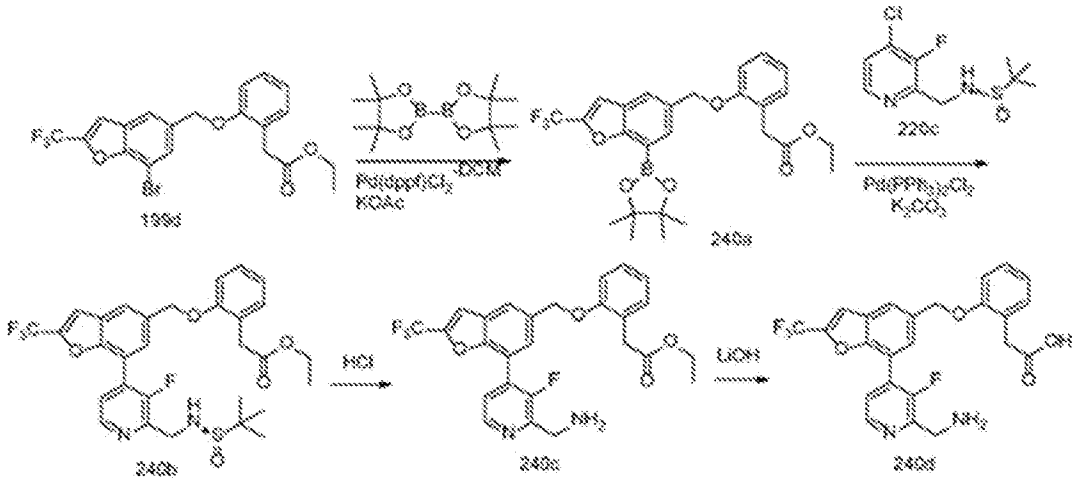
Compusul **239b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil **(239a)** (0,3 g, 0,57 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,88 mL, 11,39 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu MeOH în DCM de

la 0-100%) compusul (**239b**) (0,24 g, 100% randament) sub forma unei ceruri limpezi. Această probă s-a purificat mai departe prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil **(239b) ca sare de HCl** sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 3H), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,80 (dt, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 3,6, 1,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS (ES+): 427,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetic (239c)

Compusul **239c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil **(239b)** (0,2 g, 0,37 mmoli) în THF/metanol (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,16 g, 3,70 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetic **(239c)** (0,10 g, 65% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,66 (s, 2H).; MS (ES$^+$) 413,2 (M+1), MS (ES$^-$) 411,2 (M-1).

Schema 240 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (240d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (240a)

Compusul **240a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**199d**) (316 mg, 0,691 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (266 mg, 1,047 mmoli), acetat de potasiu (217 mg, 2,211 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (72 mg, 0,088 mmoli) în dioxan anhidru (6 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(240a)** (326 mg, 94% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,17 (s, 12H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,17.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (240b)

Compusul **240b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(240a)** (326 mg, 0,646 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (230 mg, 0,869 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (73 mg, 0,104 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (309 mg, 2,236 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie

rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA/DCM de la 0-80%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(240b)** (392 mg, 100% randament) sub formă de ulei galben pal. MS (ES+): 607,2 (M+1).

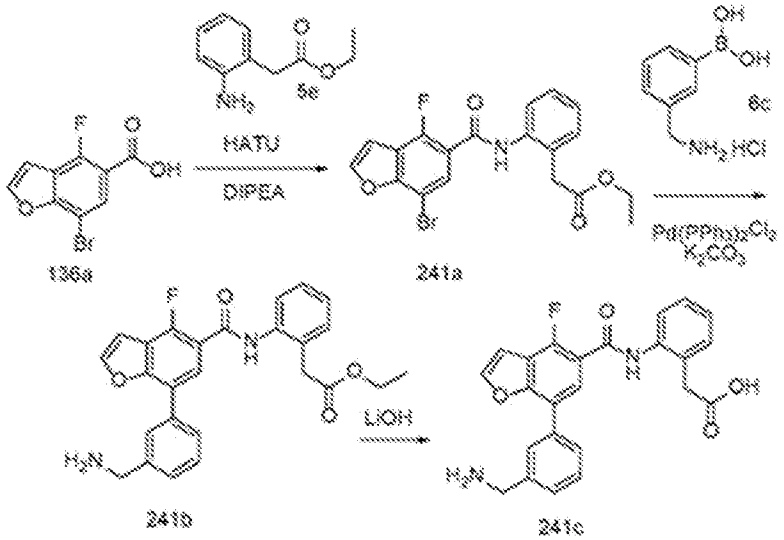
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (240c)

Compusul **240c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 220 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(240b)** (392 mg, 0,65 mmoli) în metanol (8 mL) utilizând acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 0,5 mL, 2 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(240c)** (324 mg, 100% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben. O probă analitică s-a obținut prin purificare suplimentară utilizând cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da compusul **240c** ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (q, J = 6,1, 5,6 Hz, 4H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,44, -128,97. MS (ES+): 503,2 (M+1); MS(ES-): 501,2 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (240d)

Compusul **240d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(240c)** (230 mg, 0,458 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (121 mg, 2,88 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(240d)** (63 mg, 29,0% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 4H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,46, -128,80. MS (ES+): 475,2 (M+1); MS (ES-): 473,2 (M-1).

Schema 241 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (241c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (241a)

Compusul **241a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxilic **(136a)** (380 mg, 1,467 mmoli) în DMF (10 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (334 mg, 1,864 mmoli), DIPEA (1,3 mL, 7,46 mmoli) și HATU (891 mg, 2,343 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-50%) 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241a)** (608 mg, 99% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 4,06 (qd, J= 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,16 (dt, J= 14,2, 7,1 Hz, 3H).

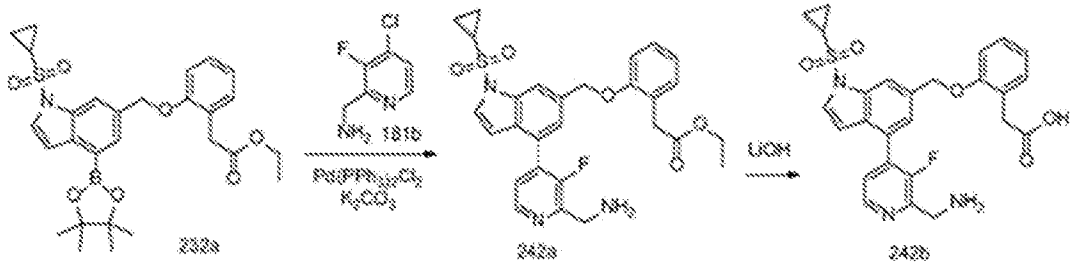
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (241b)

Compusul **241b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241a)** (125 mg, 0,297 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (71 mg, 0,379 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (35 mg, 0,050 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (148 mg, 1,071 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80/DCM, de la 0-80%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241b)** (94 mg, 71% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dq, J= 16,2, 8,0 Hz, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 4,03 (qd, J = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,55. MS (ES+): 447,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (241c)

Compusul **241c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241b)** (92 mg, 0,206 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (52 mg, 1,24 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(241c)** (43 mg, 50% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 5,7, 3,8 Hz, 3H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,15 (td, J= 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,62. MS (ES+): 419,0 (M+1); MS (ES-): 417,9 (M-1). Puritate HPLC 99,53%.

Schema 242



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (242b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (242a)

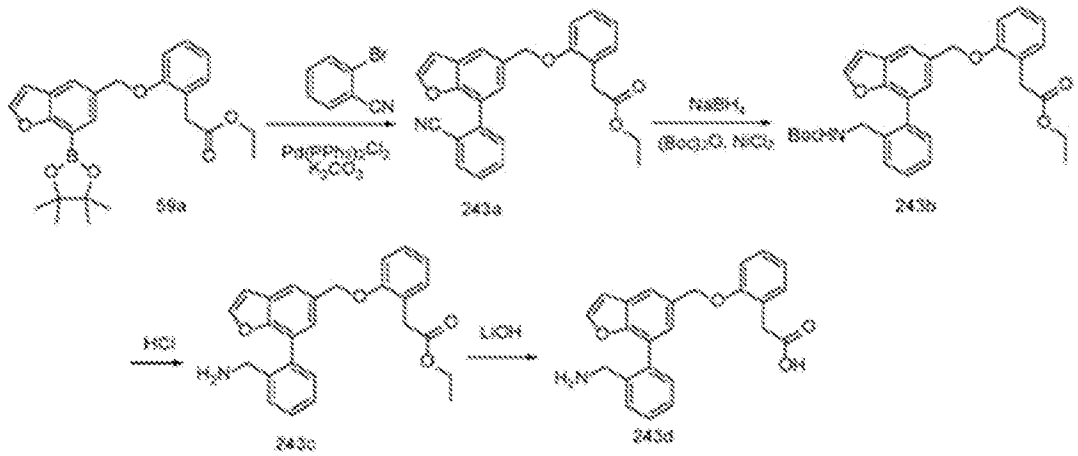
Compusul **242a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(232a)** (0,33 g, 0,61 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamină **(181b)** (0,15 g, 0,92 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,06 g, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,211 g, 1,53 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(242a)** (0,11 g, 33% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; MS (ES+): 538,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (242b)

Compusul **242b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(242a)** (0,11 g, 0,21 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,09 g, 2,05

mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(242b)** (0,01 g, 10% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 1,35-1,06 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 510,9 (M+1), MS (ES-): 508,9 M-1. Puritate HPLC: 96,58%.

Schema 243 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (243d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (243a)

Compusul **243a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (500 mg, 1,146 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând 2-bromobenzonitril (229 mg, 1,261 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,115 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-15%) 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243a)** (293 mg, 62% randament) sub forma unui ulei gros purpuriu pal. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 4H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 412 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (243b)

Compusul **243b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 236 din 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243a)** (0,28 g, 0,681 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând anhidridă Boc (0,297 g, 1,361 mmoli), clorură de nichel(II) hexahidrat (0,016 g, 0,068 mmoli), borohidrură de sodiu (0,180 g, 4,76 mmoli) și N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,147 mL, 1,361 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243b)**.Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (243c)

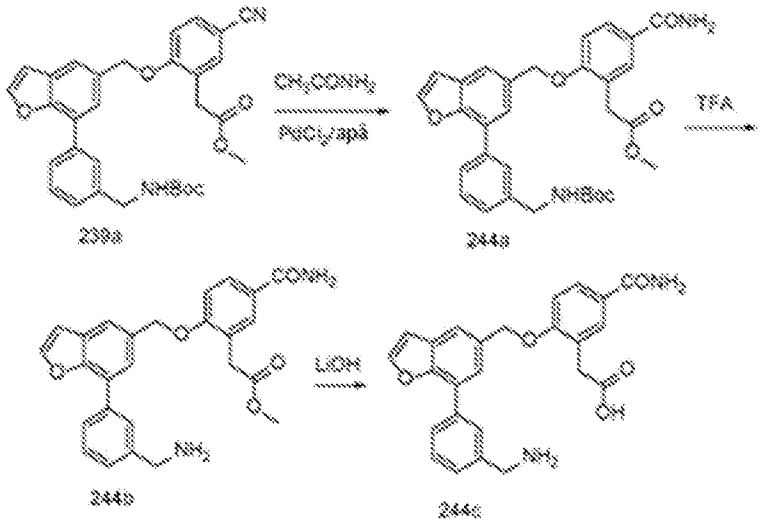
Compusul **243c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 220 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243b)** (din etapa 2) în metanol (8 mL) utilizând acid clorhidric (1,5 M în metanol, 24,95 mL, 37,4 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243c)** sub forma unui ulei incolor limpede gros.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (243d)

Compusul **243d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(243c)** (din etapa 3) în MeOH (2 mL), THF (1 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de monohidrat de litiu (0,143 g, 3,40 mmoli) în apă (1

mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(243d)** (75 mg, 28% randament pentru 3 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,59 (s, 2H). Puritate HPLC: 98,7%; MS (ES+): 388 (M+1); MS (ES-): 386 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}NO_4$•HCl•1,5H_2O: C, 63,93; H, 5,59; N, 3,11; Cl, 7,86; Găsit: C, 64,11; H, 5,33; N, 3,11; Cl, 8,06.

Schema 244 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetic (244c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil (244a)

Compusul **244a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil **(239a)** (0,32 g, 0,61 mmoli) utilizând acetamidă (0,22 g, 3,65 mmoli), clorură de paladiu(II) (0,02 g, 0,09 mmoli) în THF (4 mL) și apă (0,4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază rapidă (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil (**244a**) (0,18 g, 54% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 543,0 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil (244b)

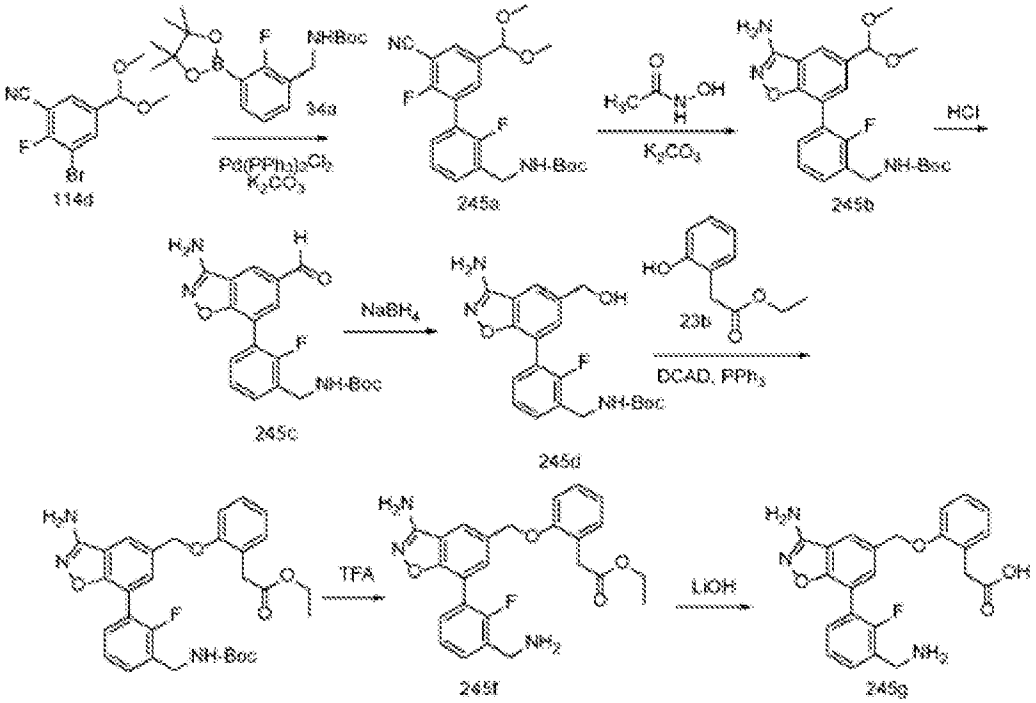
Compusul **244b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil **(244a)** (0,18 g, 0,33 mmoli) în DCM (6 mL) utilizând TFA (0,51 mL, 6,61 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare cromatografie pe coloană cu fază rapidă (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil **(244b)** (0,12 g, 82% randament) sub forma unei ceruri albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 4H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 3H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS (ES+): 445,1 (M+1), MS (ES-): 443,0 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetic (244c)

Compusul **244c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetat de metil **(244b)** (0,11 g, 0,25 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,10 g, 2,48 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (EZ-PREP, coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetic **(244c)** (0,06 g, 58%

randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 4H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 431,0 (M+1), MS (ES-): 429,0 (M-1). Puritate HPLC: 99,75%.

Schema 245 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (245g)

Etapa 1: Prepararea de ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamat de terț-butil (245a)

Compusul **245a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitril **(114d)** (600 mg, 2,189 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (1153 mg, 3,28 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (307 mg, 0,438 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (908 mg, 6,57 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamat de *terț-butil* **(245a)** (549 mg, 60%) sub forma unei gume galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (ddd, *J* = 5,9, 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,28 (m, 4H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,59 (d, *J* = 17,5 Hz), -121,69 (d, *J* = 17,5 Hz); MS (ES+): 441,20 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț-butil* (245b)

Compusul **245b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 114 din ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamat de terț-butil **(245a)** (535 mg, 1,279 mmoli) în DMF (15 mL) utilizând N-hidroxiacetamidă (297 mg, 3,84 mmoli), carbonat de potasiu (530 mg, 3,84 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț-butil* **(245b)** (382 mg, 69%) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,39; MS (ES+): 432,20 (M+1) & 454,20 (M + Na); MS (ES-): 430,20 (M - 1).

Etapa 3: Prepararea de 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț-butil* (245c)

Compusul **245c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 114 din 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț*-butil **(245b)** (300 mg, 0,695 mmoli) în THF (12 mL) utilizând acid clorhidric concentrat (0,145 mL, 1,738 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț*-butil **(245c)** (267 mg) sub formă de solid alb, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 408,10 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț-butil* (245d)

Compusul **245d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 114 din 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț*-butil **(245c)** (264 mg, 0,685 mmoli) în THF (20 mL) utilizând borohidrură de sodiu (52 mg, 1,370 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț*-butil **(245d)** (179 mg, 68% pentru 2 etape) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,25 (d, *J*= 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,17; MS (ES+): 388,20 (M+1) & 410,10 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (245e)

Compusul **245e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]izoxazol-7-il)-2-fluorobenzilcarbamat de *terț*-butil **(245d)** (170 mg, 0,439 mmoli) în DCM (12 mL) și THF (12 mL) utilizând trifenilfosfină (173 mg, 0,658 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (198 mg, 1,097 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 242 mg, 0,658 mmoli) în DCM (12 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(245e)** (240 mg, 100%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 - 7,17 (m, 6H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-120,90; MS (ES+): 550,20 (M+1) & 572,30 (M+Na).

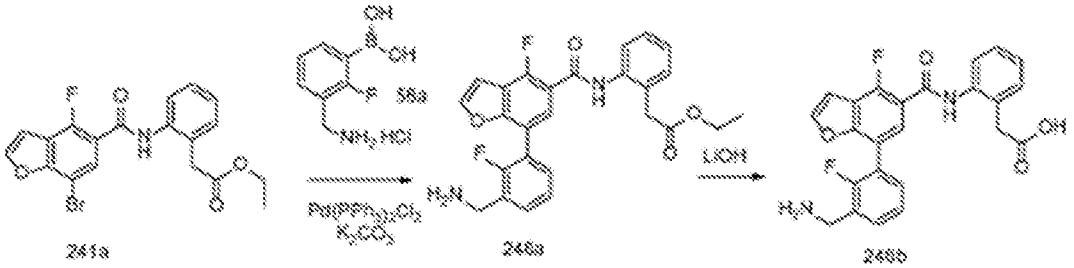
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (245f)

Compusul **245f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(245e)** (220 mg, 0,400 mmoli) în DCM (12 mL) utilizând TFA (0,308 mL, 4,00 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 3:1)] 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(245f)** (125 mg, 70%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 450,20 (M+1) & 472,20 (M+Na).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (245g)

Compusul **245g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(245f)** (85 mg, 0,189 mmoli) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (81 mg, 1,891 mmoli) în apă (6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(245g)** (54 mg, 68%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 3H), 7,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,43 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,92 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,35; MS (ES+): 422,0 (M+1); MS (ES-): 419,90 (M-1).

Schema 246 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (246b)

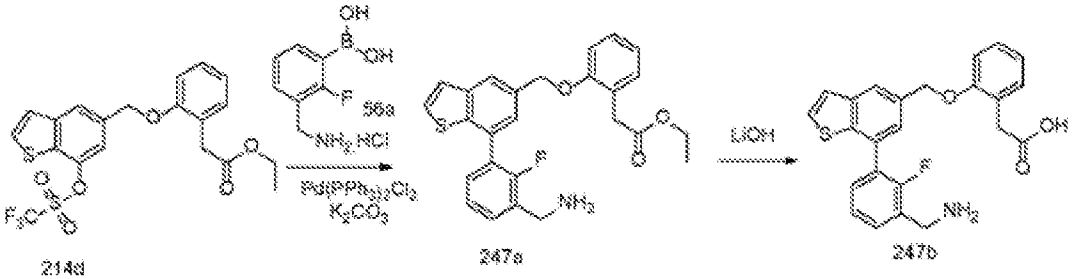
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (246a)

Compusul **246a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241a)** (125 mg, 0,297 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (92 mg, 0,451 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (42 mg, 0,060 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (131 mg, 0,948 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80/DCM, de la 0-50%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(246a)** (138 mg, 100% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 465,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (246b)

Compusul **246b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(246a)** (132 mg, 0,284 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (66 mg, 1,57 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(246b)** (48 mg, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 9,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,44, -118,68. MS (ES+): 437,0 (M+1); MS(ES-): 434,9 (M-1). Puritate HPLC 98,76%.

Schema 247 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (247b)

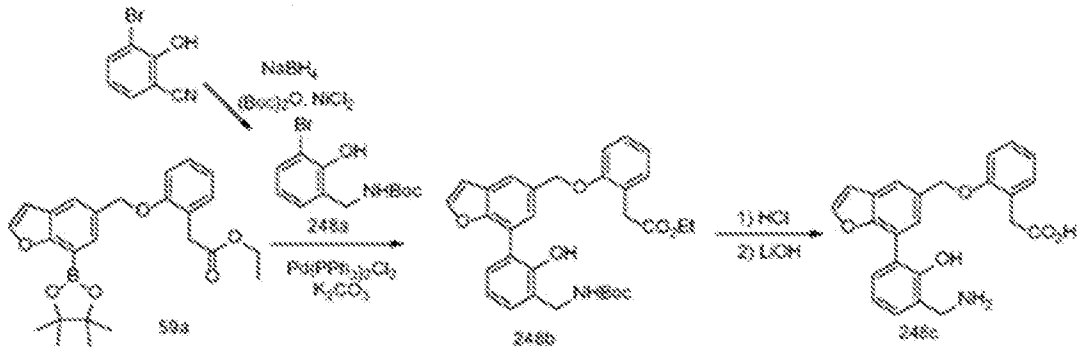
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (247a)

Compusul **247a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(214d)** (104 mg, 0,219 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (54,0 mg, 0,263 mmoli) o soluție de K_2CO_3 (91 mg, 0,658 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0,022 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(247a)** sub forma unui ulei galben deschis limpede; MS (ES+): 450 (M+1); 472 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (247b)

Compusul **247b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(247a)** (din etapa următoare) în THF (1 mL) și MeOH (2 mL) utilizând o soluție de $LiOH•H_2O$ (28 mg, 0,658 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic **(247b)** (53 mg, 57% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (q, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 9,6, 5,1 Hz, 2H), 7,49 (q, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (q, J = 7,1, 6,3 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H). MS (ES+): 422 (M+1); (ES-): 420 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}FNO_3S•HCl•H_2O$: C, 60,56; H, 4,87; Cl, 7,45; N, 2,94; Găsit: C, 60,24; H, 4,81; Cl: 7,68; N: 2,98.

Schema 248 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (248c)

Etapa 1: Prepararea de 3-bromo-2-hidroxibenzilcarbamat de *terț*-butil (248a)

Compusul **248a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 236 din 3-bromo-2-hidroxibenzonitril (500 mg, 2,53 mmoli; CAS# 13073-28-4) în metanol (10 mL) utilizând anhidridă Boc (1102 mg, 5,05 mmoli), clorură de nichel(II) hexahidrat (60 mg, 0,253 mmoli), borohidrură de sodiu (669 mg, 17,68 mmoli) și N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,147 mL, 1,361 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, EtOAc 0-15% în hexan) 3-bromo-2-hidroxibenzilcarbamat de *terț*-butil **(248a)** (541 mg, 71% randament) sub forma unui ulei incolor limpede gros; MS (ES-): 300 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (248b)

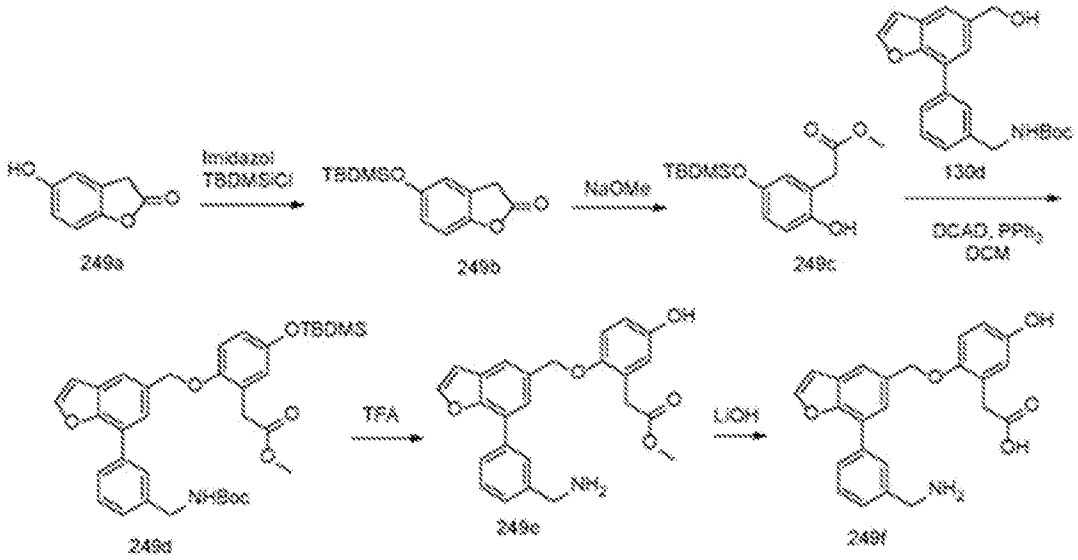
Compusul **248b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (918 mg, 2,104 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând 3-bromo-2-hidroxibenzilcarbamat de *terț*-butil **(248a)** (763 mg, 2,52 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (148 mg, 0,210 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (872 mg, 6,31 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, EtOAc 0-20% în hexan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(248b)** sub forma unui ulei galben pal limpede; MS (ES+) 554 (M+Na), (ES-): 530 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (248c)

O soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(248b)** (din etapa 2) în HCl 1,5 M în MeOH (21,04 mL, 42,1 mmoli) s-a încălzit la 60 °C timp de 1 h și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 0-10% MeOH în DCM) pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil sub forma unui ulei incolor limpede gros. Uleiul și $LiOH•H_2O$ (353 mg, 8,42 mmoli) s-au suspendat în MeOH (2 mL), THF (1 mL) și apă (1 mL) și s-au agitat la TC timp de 16 h. Soluția s-a concentrat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) pentru a da acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(248c)** (183 mg, 22% randament pentru 2 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 4H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75

(d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 (s, 2H). Puritate HPLC: 98,1%; MS (ES+): 404 (M+1).

Schema 249 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetic (249f)

Etapa 1: Prepararea de 5-(*terț*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-onă (249b)

La o soluție de 5-hidroxibenzofuran-2(3H)-onă **(249a)** (1 g, 6,66 mmoli; CAS#2688-48-4) în DMF (10 mL) s-a adăugat 1H-imidazol (0,45 g, 6,66 mmoli) și *terț*-butilclorodimetilsilan (1,21 g, 7,99 mmoli). Amestecul s-a agitat la TC timp de 8 h, s-a diluat cu EtOAc și s-a spălat cu apă și saramură. Stratul organic s-a uscat, s-a concentrat, și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] pentru a da 5-(*terț*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-onă (**249b**) (1,13 g, 64% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,88 (q, J = 0,9 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 6H); MS (ES-): 263,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(5-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetat de metil (249c)

La o soluție de 5-(terț-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-onă **(249b)** (0,5 g, 1,89 mmoli) în MeOH (10 mL) s-a adăugat metanolat de sodiu (0,11 g, 2,08 mmoli) la 0 °C. Amestecul s-a agitat la 0 °C timp de 1 h și s-a concentrat în vid. Reziduul s-a dizolvat în apă și pH s-a ajustat la 6 utilizând AcOH. Amestecul s-a diluat cu DCM și s-a spălat cu apă și saramură. Stratul organic s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] pentru a da 2-(5-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetat de metil **(249c)** (0,31 g, 55% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H); MS (ES+): 297,2 (M+1), MS (ES-): 295,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetat de metil (249d)

Compusul **249d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (0,28 g, 0,78 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,27 g, 1,01 mmoli), 2-(5-((terțbutildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetat de metil **(249c)** (0,3 g, 1,01 mmoli) și di-(4-clorobenzil)azodicarboxilatdi-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (0,37 g, 1,01 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [coloană silica gel 12 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexani de la 0-30%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((terțbutildimetilsilil)oxi)fenil)acetat de metil **(249d)** (0,24 g, 49% randament) sub forma unui solid amorf maroniu; MS (ES-): 530,8 (M-Boc-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetat de metil (249e)

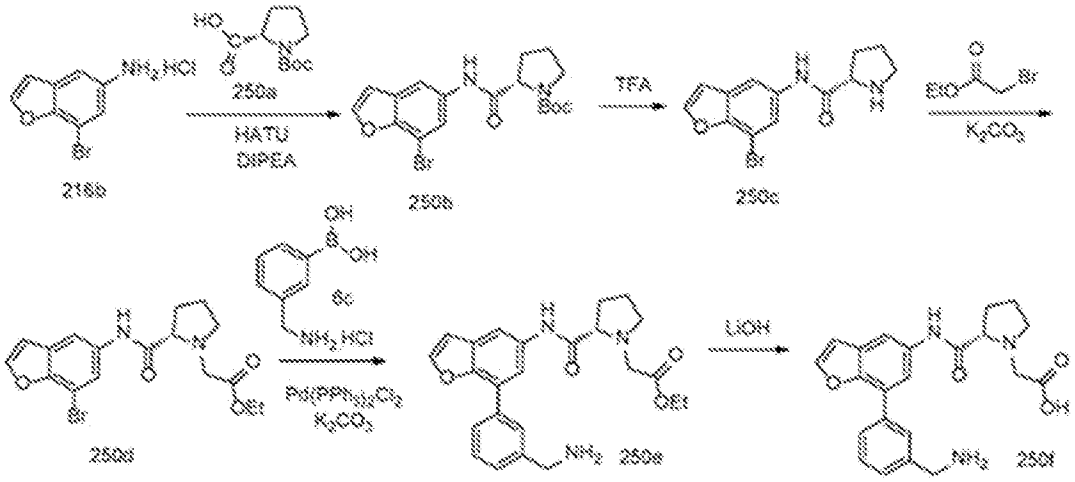
Compusul **249e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((*terț*-

butildimetilsilil)oxi)fenil)acetat de metil **(249d)** (0,24 g, 0,38 mmoli) în DCM (6 mL) utilizând TFA (0,59 mL, 7,60 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetat de metil **(249e)** (0,13 g, 82% randament) sub forma unei ceruri albe; MS (ES+): 418,1 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetic (249f)

Compusul **249f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetat de metil **(249e)** (0,13 g, 0,31 mmoli) în THF/metanol (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,13 g, 3,11 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetic **(249f)** (0,01 g, 10% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,09 (dd, J = 4,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 404,0 (M+1), MS (ES-): 402,0 (M-1). Puritate HPLC: 97,78%.

Schema 250 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic (250f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de *(S)-terț*-butil (250b)

Compusul **250b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din clorhidrat de 7-bromobenzofuran-5-amină **(216b)** (450 mg, 1,811 mmoli) utilizând acid (S)-1-(*terț*-butoxicarbonil)pirolidină-2-carboxilic **(250a)** (487 mg, 2,264 mmoli), DIPEA (1,262 mL, 7,24 mmoli) și HATU (1033 mg, 2,72 mmoli) în DMF (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [Silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de *(S)-terț*-butil **(250b)** (687 mg, 93%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 4,30-4,12 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 1H), 1,97 -1,74 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); MS (ES-): 407,1 & 409,10 (M-1). Etapa 2: Prepararea de (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă **(250c)** Compusul **250c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de *(S)-terț*-butil **(250b)** (650 mg, 1,588 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând TFA (1,224 mL, 15,88 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă **(250c)** sub forma unei gume brune, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 308,95 & 310,90 (M + 1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil (250d)

La o soluție de (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă **(250c)** (491 mg, 1,588 mmoli) în DMF (12 mL) s-a adăugat la temperatura camerei carbonat de potasiu (1097 mg, 7,94 mmoli),

2-bromoacetat de etil (0,264 mL, 2,382 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 15 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil (110 mL), s-a spălat cu apă (60 mL), saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] pentru a da 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil **(250d)** (466 mg, 74% pentru 2 etape) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 - 3,42 (m, 3H), 3,25 -3,10 (m, 1H), 2,68 (td, *J* = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 2,25-2,06 (m, 1H), 1,96- 1,65 (m, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 394,90 & 396,95 (M+1).

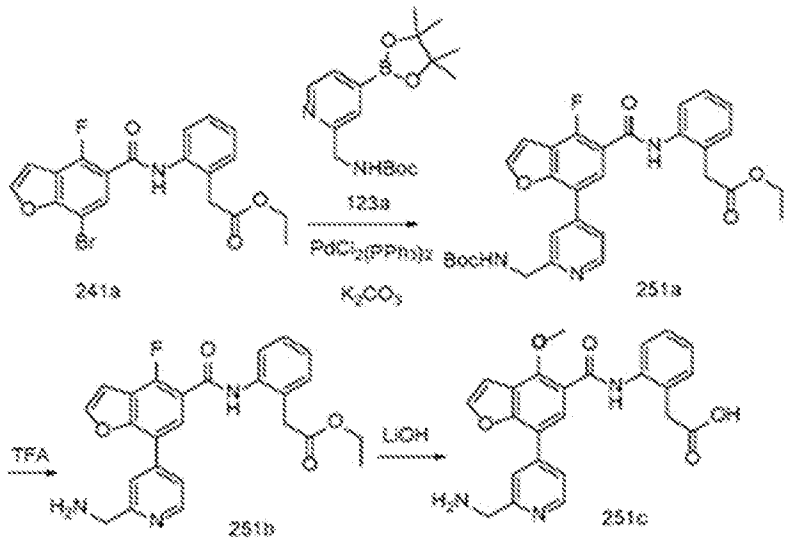
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil (250e)

Compusul **250e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil **(250d)** (460 mg, 1,164 mmoli) în dioxan (16 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (327 mg, 1,746 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (483 mg, 3,49 mmoli) în apă (1,6 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163 mg, 0,233 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu (1:0 la 9:1) MeOH în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil **(250e)** (321 mg, 65%) sub forma unei gume brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,06 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,03 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 - 3,44 (m, 3H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,69 (td, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 2,29- 1,63 (m, 4H), 1,18 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 422,00 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic (250f)

Compusul **250f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (S)-etil **(250e)** (300 mg, 0,712 mmoli) în THF/metanol (15 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (183 mg, 4,27 mmoli) în apă (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic **(250f)** (248 mg, 89%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,18 (s, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,08 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 4,49 (sl 1H), 4,40-4,03 (m, 4H), 3,69 (sl 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 1H); MS (ES+): 394,00 (M+1).

Schema 251 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (251c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (251a)

Compusul **251a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241a)** (153 mg, 0,364 mmoli) în dioxan

(5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (241 mg, 0,721 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (159 mg, 1,150 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (42 mg, 0,060 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu hexani în acetat de etil de la 30-100%] 2-(2-(7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(251a)** (182 mg, 91% randament) sub forma unei spume galbene. MS (ES+): 548,0 (M+1).

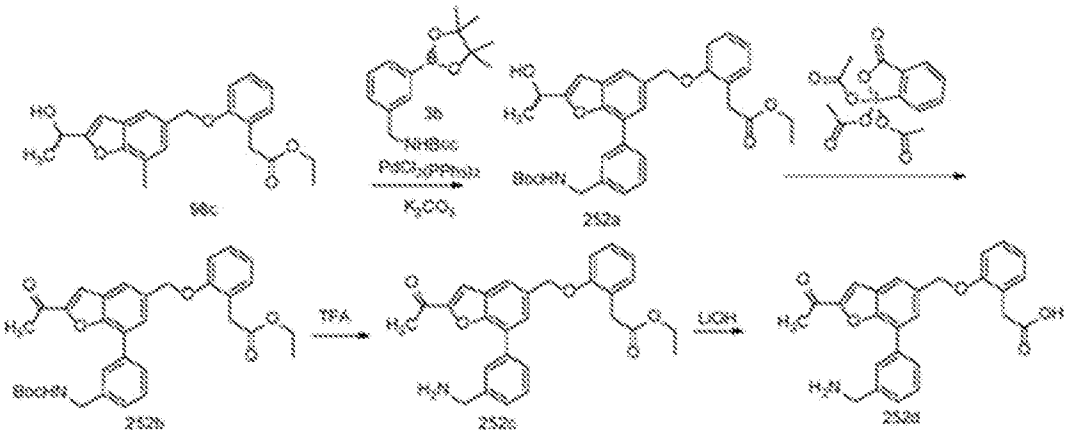
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (251b)

Compusul **251b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(251a)** (180 mg, 0,329 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,3 mL, 3,89 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-100%) 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (**251b**) (109 mg, 74% randament) sub formă de ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,94. MS (ES+): 448,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (251c)

Compusul **251c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(251b)** (107 mg, 0,239 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (86 mg, 2,05 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(251c)** (75 mg, 73% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,97 - 8,58 (m, 4H), 8,36-8,18 (m, 3H), 8,12 (dd, *J* = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,26 - 7,06 (m, 1H), 4,36 (d, *J*= 8,6 Hz, 5H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 432,0 (M+1); MS (ES-): 430,0 (M-1).

Schema 252 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (252d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (252a)

Compusul **252a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98c)** (1,5 g, 3,12 mmoli) în dioxan (40 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,732 g, 4,68 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (1,295 g, 9,37 mmoli) în apă (4 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,438 g, 0,625 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani în acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252a)** (1,115 g) sub forma unei gume galbene MS (ES+): 582,00 (M + Na);

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (252b)

La o soluție de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252a)** (500 mg, 0,893 mmoli) în DCM (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei periodinan Dess-Martin (798 mg, 1,787 mmoli) și s-a agitat la TC timp de 8 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu DCM (100 mL), s-a spălat cu $NaHCO_3$ 1 M (50 mL), apă (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] pentru a da 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252b)** (490 mg, 63% pentru 2 etape) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

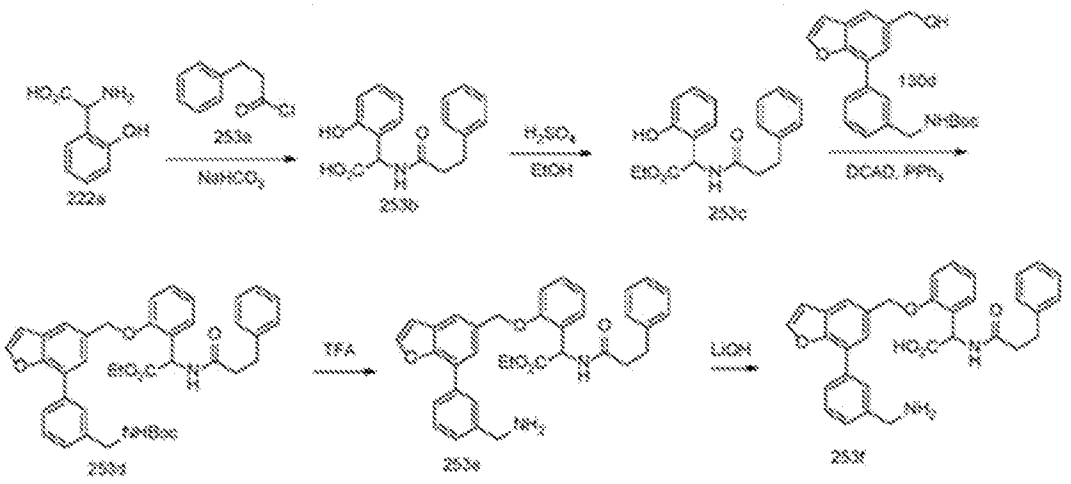
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (252c)

Compusul **252c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252b)** (470 mg, 0,843 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând TFA (0,649 mL, 8,43 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu DCM/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252c)** (445 mg) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,57 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,00 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (252d)

Compusul **252d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252c)** (400 mg, 0,874 mmoli) în MeOH/THF (16 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (225 mg, 5,25 mmoli) în apă (16 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(252d)** (51 mg, 16% pentru 2 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). MS (ES+): 430,0 (M+1).

Schema 253 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic (253f)

Etapa 1: Prepararea de acid 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic (253b)

La o soluție agitată de acid 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acetic **(222a)** (1 g, 5,98 mmoli) și bicarbonat de sodiu (2,010 g, 23,93 mmoli) în apă (20 mL)/THF (10 mL) la 0 °C s-a adăugat o soluție de clorură de 3-

fenilpropanoil **(253a)** (3,03 g, 17,95 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei s-a agitat timp de 12 h și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta THF. Amestecul de reacție s-a acidificat cu HCl 3 N la pH 4 și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (50 mL), s-au uscat și s-au concentrat în vid pentru a da acid 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic **(253b)** (2,03 g, 113% randament) sub forma unui sirop gros. Materialul brut s-a utilizat ca atare în reacția următoare fără altă purificare. MS (ES+): 322,00 (M+Na), (ES-): 299,00 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil (253c)

Compusul **253c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 222 din acid 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic **(253b)** (2,5 g, 8,35 mmoli) în etanol (30 mL) utilizând acid sulfuric (1,113 mL, 20,88 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253c)** (345 mg, 13% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,07 (m, 7H), 6,91 - 6,72 (m, 2H), 5,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 328,00 (M+1), (ES-): 326,00(M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil (253d)

Compusul **253d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (300 mg, 0,849 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (256 mg, 0,976 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253c)** (320 mg, 0,976 mmoli) și o soluție de di-(4-clorobenzil)azodicarboxilat (DCAD, 374 mg, 1,019 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253d)** (365 mg, 0,551 mmoli, 64,9% randament) sub forma unei spume albe; MS (ES+): 563,00 (M+1-Boc).

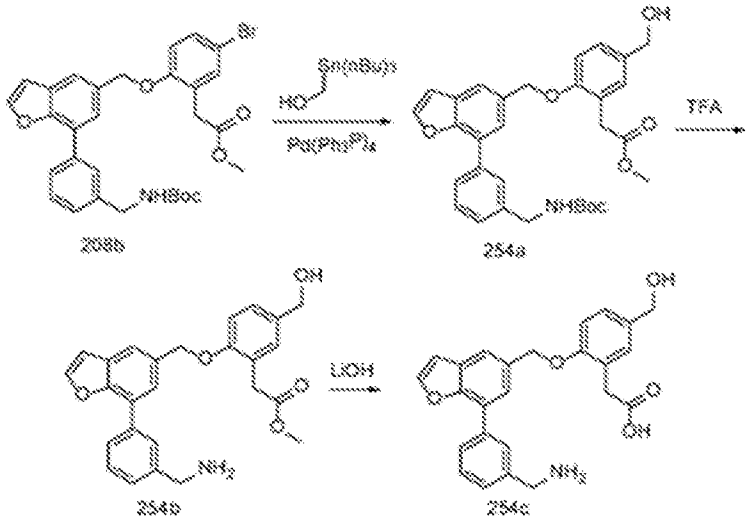
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil (253e)

Compusul **253e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253d)** (350 mg, 0,528 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,407 mL, 5,28 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 25 g, eluând cu DMA 80 în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253e)** (160 mg, 54% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,07 (m, 7H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 5,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,77 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 2H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 563,25(M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic (253f)

Compusul **253f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetat de etil **(253e)** (160 mg, 0,284 mmoli) în THF/MeOH (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (21 mg, 0,85 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetic **(253f)** (100 mg, 66% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 6H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 2H); MS (ES+): 535,2 (M+1), (ES-): 533,10 (M-1).

Schema 254 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetic (254c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil (254a)

Compusul **254a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 236 din 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (0,1 g, 0,17 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând (tributilstanil)metanol (0,08 g, 0,26 mmoli), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,04 g, 0,03 mmoli) și încălzind la 80 °C într-o baie de ulei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0 la 60%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil **(254a)** (0,04 g, 39% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 554,2 (M+Na). MS (ES-): 530,2 (M-1).

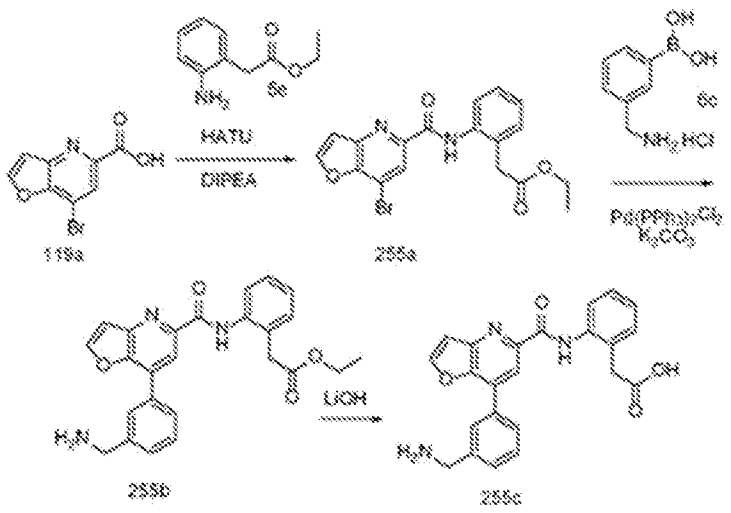
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil (254b)

Compusul **254b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil **(254a)** (0,04 g, 0,07 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,10 mL, 1,35 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil **(254b)** (0,03 g, 99% randament) sub forma unei ceruri limpezi, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetic (254c)

Compusul **254c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetat de metil **(254b)** (0,03 g, 0,07 mmoli) în THF/metanol (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,02 g, 0,54 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetic (**254c**) (0,004 g, 14% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,12 - 4,99 (m, 1H), 4,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 418,1 (M+1); MS (ES-): 416,0 (M-1).

Schema 255 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic (255c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (255a)

Compusul **255a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-bromofuro[3,2-b]piridină-5-carboxilic **(119a)** (223 mg, 0,921 mmoli) în DMF (6 mL) utilizând 2-(2-aminofenil)acetat de etil **(5e)** (246 mg, 1,373 mmoli), DIPEA (0,65 mL, 3,73 mmoli) și HATU (546 mg, 1,436 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-50%) 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(255a)** (322 mg, 87% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,22 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 402,9 (M+1).

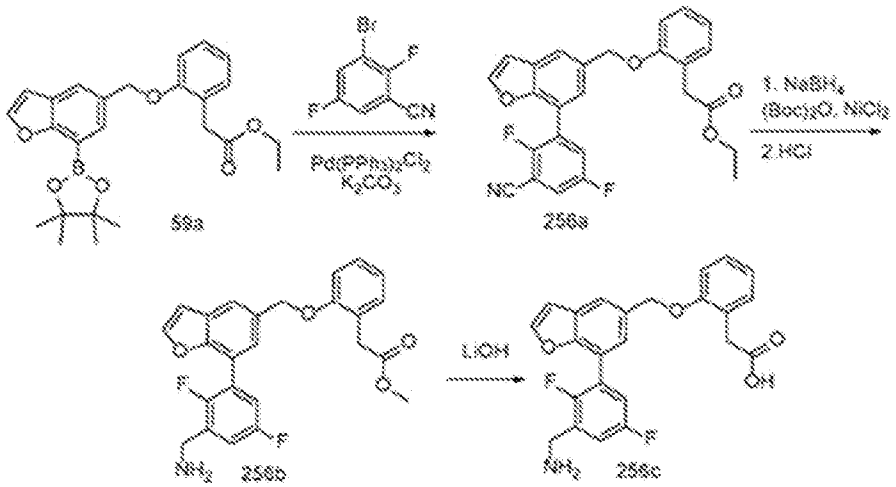
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (255b)

Compusul **255b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(255a)** (120 mg, 0,298 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (73 mg, 0,390 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (40 mg, 0,057 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (137 mg, 0,991 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80/DCM, de la 0-80%] 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(255b)** (47 mg, 37% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 430,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic (255c)

Compusul **255c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(255b)** (46 mg, 0,107 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (42 mg, 1,0 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridină-5-carboxamido)fenil)acetic **(255c)** (24 mg, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,77 - 8,43 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,20 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H). MS (ES+): 402,0 (M+1); MS(ES-): 400,0 (M-1).

Schema 256 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (256c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (256a)

Compusul **256a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (500 mg, 1,146 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând 3-bromo-2,5-difluorobenzonitril (250 mg, 1,146 mmoli; CAS#1638487-41-8), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,115 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-15%) 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(256a)** (0,26 g, 51% randament) sub forma unui ulei gros incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,03 (ddd, J = 8,9, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,9 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (256b)

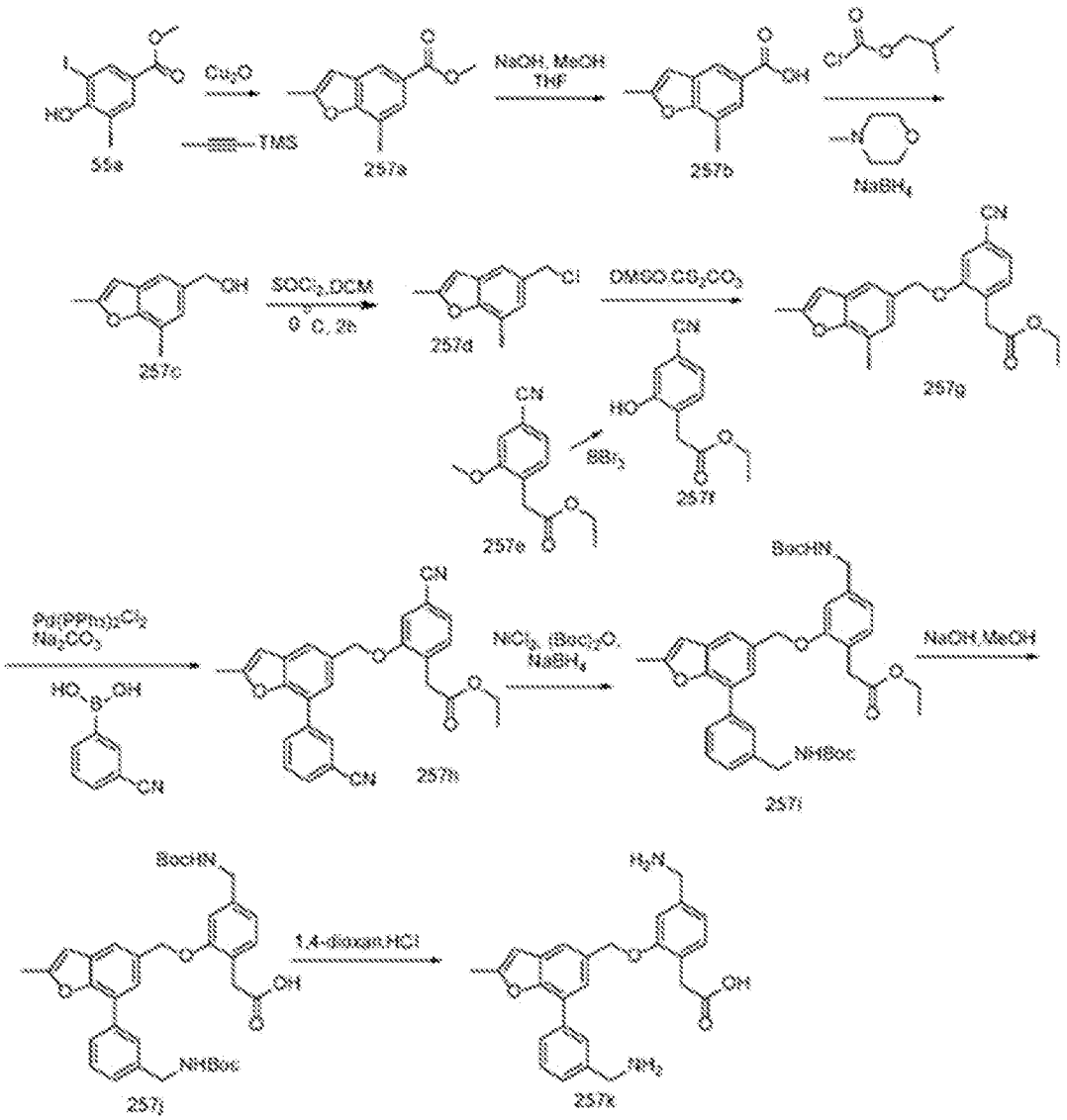
La un amestec de 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(256a)** (0,26 g, 0,581 mmoli), anhidridă Boc (0,254 g, 1,162 mmoli) și $NiCl_2$•$6H_2O$ (0,014 g, 0,058 mmoli) în MeOH (10 mL) la 0 °C s-a adăugat în porții $NaBH_4$ (0,154 g, 4,07 mmoli). Amestecul negru rezultat s-a agitat apoi la TC timp de 16 h, s-a stins cu dietilentriamină (0,126 mL, 1,162 mmoli) și s-a continuat agitarea la TC timp de încă 15 min. Soluția s-a concentrat în vid pentru a îndepărta MeOH și reziduul obținut s-a diluat cu soluție saturată de NaHCOs (25 mL) și s-a extras cu EtOAc (20 mL x 3). Extractele organice combinate s-au spălat cu H_2O (20 mL), saramură (20 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 12 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan). Produsul obținut s-a dizolvat în HCl 2 M în MeOH (0,212 g, 5,81 mmoli), care s-a preparat proaspăt prin adăugarea de clorură de acetil prin picurare la MeOH rece la 0 °C. Soluția s-a agitat la 60 °C timp de 1 h și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 12 g, eluând cu 0-10% MeOH în DCM) pentru a da 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(256b)** (0,13 g) sub forma unui ulei incolor limpede gros; MS (ES+): 437,9 (M+1), (ES-): 435,9 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (256c)

Compusul **256c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(256b)** (din etapa 2) în MeOH (2 mL), THF (1 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (0,073 g, 1,743 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(256c)** (12 mg, 5% randament pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H),

7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).

Schema 257 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (257k)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (257a)

Compusul **257a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (3 g, 7,42 mmoli) în piridină (30 mL) utilizând 1-(trimetilsilil)-1-propină (0,83 g, 7,42 mmoli) și oxid de cupru(I) (0,53 g, 3,71 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cristalizare din *n*-heptan 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(257a)** (1,1 g, 46%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 - 8,05 (m, 2H), 6,86 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilic (257b)

Compusul **257b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(257a)** (4,0 g, 12,65 mmoli) în THF (40 mL) MeOH (120 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (1015 g, 37,96 mmoli) în apă (40 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilic **(257b)** (3,0 g, 79%) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (257c)

Compusul **257c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilic **(257b)** (3,0 g, 9,93 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (1,2 g, 11,91 mmoli) în THF (90 mL), cloroformiat de izobutil (1,62 g, 11,91 mmoli) și $NaBH_4$ (1,12 g, 29,79 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în n-heptan) (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(257c)** (1,9 g, 66%) sub forma unui sirop. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,25 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofuran (257d)

La o soluție agitată de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(257c)** (1,5 g, 5,20 mmoli) în DCM (30,0 mL) s-a adăugat la 0 °C $SOCl_2$ (1,23 g, 10,40 mmoli). Amestecul de reacție rezultat s-a agitat timp de 2 h la 0 °C, s-a turnat în soluție saturată de NaHCOs (200 mL) și s-a extras cu DCM (2 x100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofuran **(257d)** (1,5 g, 94%) sub forma unui ulei gros. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil (257f)

La o soluție de 2-(4-ciano-2-metoxifenil)acetat de etil **(257e)** (1,9 g, 8,67 mmoli; CAS# 1261674-45-6) în diclorometan (35 mL) răcită la - 78°C s-a adăugat tribromură de bor (3,28 mL, 34,7 mmoli) și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a turnat în apă rece gheață tratată cu etanol (20 mL) și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul s-a tratat din nou cu etanol (20 mL) și s-a concentrat la sec. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil (150 mL), s-a spălat cu apă (2 x 60 mL), saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1)] pentru a da 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (1,25 g, 70%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6: Prepararea de 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (257g)

La o soluție agitată de 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofuran **(257d)** (1,5 g, 4,89 mmoli) în DMSO (15,0 mL) s-a adăugat la temperatura camerei 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (1,00 g,4,89 mmoli), Cs_2CO_3 (4,87 g ,14,68 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (150 mL) și s-a extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Stratul organic combinat s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-10% în *n*-heptan) pentru a furniza 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257g)** (0,5 g, 22%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,34 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,48 - 2,47 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 7: Prepararea de 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (257h)

Compusul 257h s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257g)** (1 g, 2,1 mmoli) în acetonitril (50 mL) utilizând acid (3-cianofenil)boric (0,206 g, 1,40 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,221 g, 0,104 mmoli) și o soluție de Na_2CO_3 (0,668 g, 6,31 mmoli) în apă (5,0 mL) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 4 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-40% în *n*-heptan) 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257h)** (800 mg, 84% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J*= 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1).

Etapa 8: Prepararea de 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (257i)

Compusul **257i** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257h)** în metanol (20 mL) utilizând anhidridă Boc (1,55 g, 7,10 mmoli), clorură de nichel (II) hexahidrat (0,21 g, 0,88 mmoli) și borohidrură de sodiu (0,58 g, 14,2 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în *n*-heptan) 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257i)** (0,5 g, 43%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46-1,27 (m, 18H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

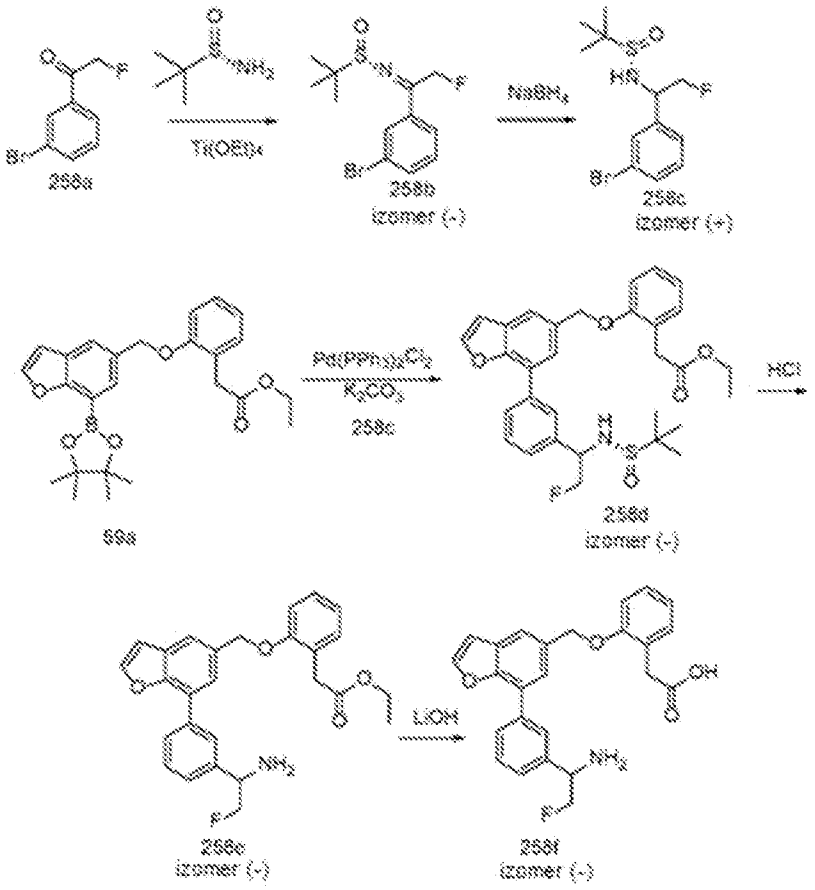
Etapa 9: Prepararea de acid 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (257j)

Compusul **257j** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**257i**) (0,3 g, 0,44 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de NaOH (54 mg, 1,32 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(257j)** (0,2 g,69,47%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 18H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 10: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (257k)

La o soluție agitată de acid 2-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**257j**) (0,2 g, 0,31 mmoli) în 1,4-dioxan (2,0 mL) s-a adăugat la temperatura camerei 1,4-dioxan. HCl (28%, 2,0 mL) și s-a agitat timp de 2 h. Solidul obținut s-a colectat prin filtrare, s-a uscat, și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C-18, coloană de oțel (250mm x 30mm) eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(257k)** (0,045 g) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 5H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+): 431,20 (M+1); (ES-) 429,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{26}N_2O_4$,2HCl,2,75H_2O: C, 56,47; H, 6,11; Cl, 12,82; N, 5,07; Găsit: C, 56,61; H, 5,93; Cl, 12,79; N, 5,11.

Schema 258 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (258f)

Etapa 1: Prepararea de (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (258b)

La o soluție de 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanonă **(258a)** (3 g, 13,82 mmoli; CAS# 1219632-64-0) și (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (3,35 g, 27,6 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL) s-a adăugat tetraetoxititan (6,31 g, 27,6 mmoli) și s-a agitat peste noapte la TC. Reacția s-a stins cu saramură (20 mL) și s-a agitat timp de 20 de minute. Solidul separat s-a îndepărtat prin filtrare și turta s-a spălat cu acetat de etil (200 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură (2 x 20 mL), s-a uscat și s-a concentrat în vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 20%)] pentru a da (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(258b)** (2,456 g, 7,67 mmoli, 56% randament) sub formă de sirop brun; MS (ES+) 320,0, 322,0 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -2,43 (c = 1,65, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (258c)

La o soluție de (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(258b)** (2,4 g, 7,49 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL) și apă (1 mL) s-a adăugat borohidrură de sodiu (0,851 g, 22,48 mmoli) în porții sub -56 °C în decursul unei perioade de 2 min. Reacția s-a agitat apoi la aceeași temperatură timp de 30 min și s-a lăsat să se încălzească la -12 °C în decursul unei perioade de 30 min. Amestecul de reacție s-a stins cu acetonă (3 mL) și s-a agitat timp de 10 min, s-a diluat cu apă și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta solvenții organici. Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 100 mL) și stratul organic combinat s-a spălat cu (2 x 50 mL), saramură (50 mL), s-a uscat și s-a concentrat în vid pentru a obține un ulei limpede. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 100%)] pentru a da (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(258c)** (1,25 g, 52% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J =

8,9 Hz, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,83; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +5,26 (c = 0,69, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (258d)

Compusul **258d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (500 mg, 1,146 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(258c)** (443 mg, 1,375 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (121 mg, 0,172 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**258d**) (392 mg, 62% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 16,0, 8,1, 1,7 Hz, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,76-4,63 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -216,98; MS (ES+): 552,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -1,78 (c = 0,23, MeOH).

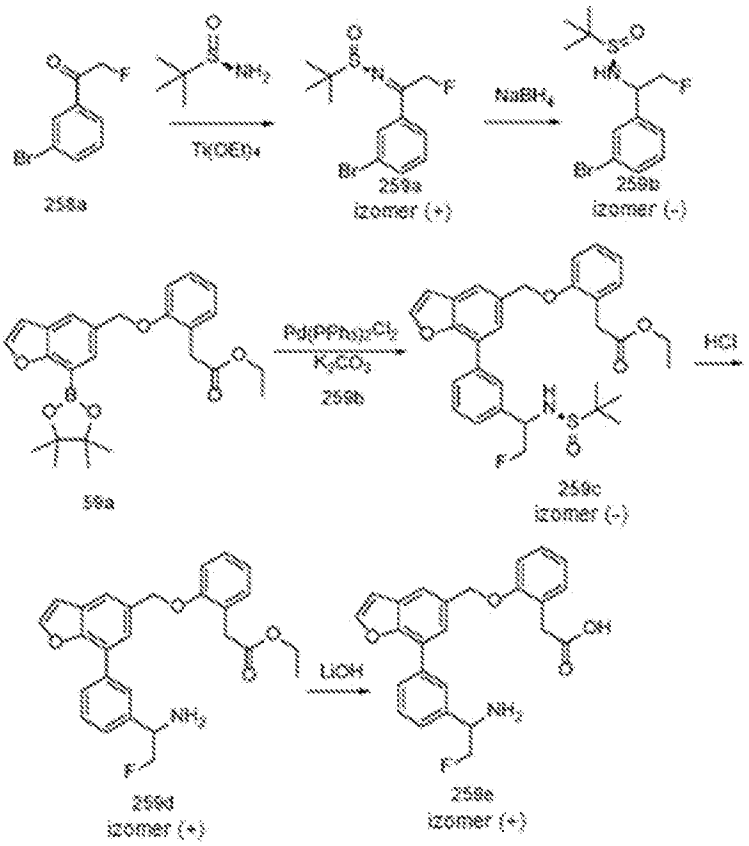
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (258e)

Compusul **258e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(258d)** (450 mg, 0,82 mmoli) în THF (10 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan) (0,408 mL, 1,63 mmoli) și agitând timp de 30 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g eluând cu DMA 80 în diclorometan) 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(258e)** (260 mg, 71% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,0 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -37,78 (c = 0,09, MeOH).

Etapa 5: Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (258f)

Compusul **258f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(258e)** (250 mg, 0,56 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (54 mg, 2,24 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**258f**) (115 mg, 49% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1); rotație optică $[\alpha]_D$= -11,76 (c = 0,51; MeOH); HPLC chirală: coloană AD-H; solvent: 80/20 (0,1% DEA în heptan/0,1% DEA în etanol); debit: 1,0 mL/min; detecție UV 271 nm; timp de rulare = 15 min; Temperatură 40 °C; Rt= 10,033 [Vârf-1 compusul (**258f**), 96,90%]; R_t = 11,44]vârf-2; compusul **(259e)** 3,10%] 93,80% ee.

Schema 259 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (259e)

Etapa 1: Prepararea de (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (259a)

Compusul **259a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanonă **(258a)** (3 g, 13,82 mmoli; CAS# 1219632-64-0) și (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (3,35 g, 27,6 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL) utilizând tetraetoxititan (6,31 g, 27,6 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 20%)] (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**259a**) (2,08 g, 47% randament) sub forma unui sirop brun; MS (ES+): 320,0, 322,0 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +2,76 (c = 1,02, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (259b)

Compusul **259b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**259a**) (2,0 g, 6,25 mmoli) în tetrahidrofuran (40 mL) și apă (1 mL) utilizând borohidrură de sodiu (0,709 g, 18,74 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 100%)] (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(259b)** (1,5 g, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,83; Rotație optică $[\alpha]_D$ = -7,16 (c = 1,01, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (259c)

Compusul **259c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (500 mg, 1,146 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(259b)** (443 mg, 1,375 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (121 mg, 0,172 mmoli) și o soluție de K_2CO_3

(475 mg, 3,44 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**259c**) (392 mg, 0,711 mmoli, 62,0% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 16,0, 8,1, 1,7 H3z, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,76 - 4,63 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -216,98; MS (ES+): 552,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -6,40 (c = 0,13, MeOH).

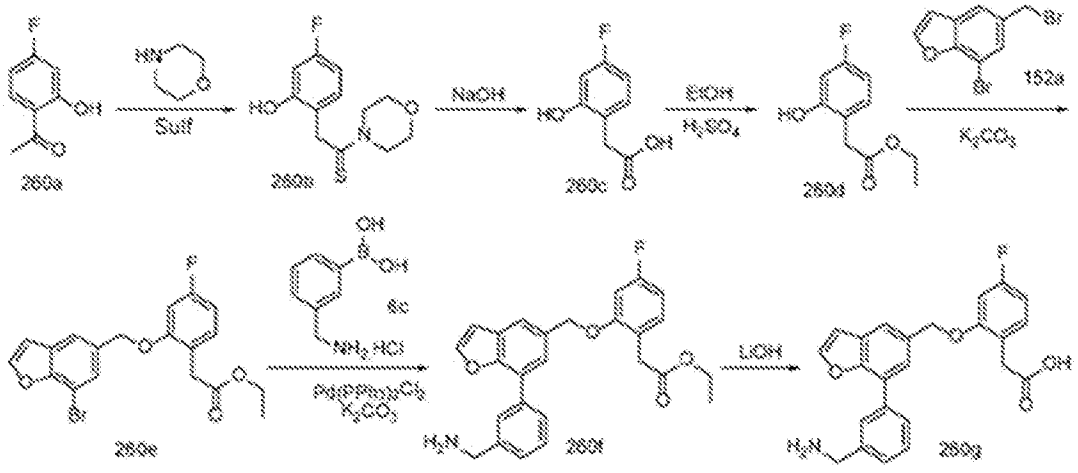
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil (259d)

Compusul **259d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(259c)** (370 mg, 0,67 mmoli) în THF (10 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan) (0,335 mL, 1. 34 mmoli) și agitând timp de 30 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu DMA 80 în diclorometan) 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(259d)** (245 mg, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,09 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,0 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +10,57 (c = 0,44, MeOH).

Etapa 5: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (259e)

Compusul **259e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(259d)** (235 mg, 0,53 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (50 mg, 2,1 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(259e)** (70 mg, 0,167 mmoli, 31,8% randament) sub forma unei sări clorhidrat de culoare albă; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +11,83 (c = 0,49, MeOH); HPLC chirală: coloană AD-H; solvent: 80/20 (0,1% DEA în heptan/0,1% DEA în etanol); debit: 1,0 mL/min; detecție UV 271 nm; timp de rulare = 15 min; Temperatură 40 °C; R_t= 10,05 [Vârf-1 compusul **(258f),** 6,56%]; R_t = 11,36] vârf-2; compusul **(259e)** 93,44%] 86,88% ee.

Schema 260 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (260g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă (260b)

Compusul **260b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 265 din 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanonă **(260a)** (25 g, 162 mmoli; CAS#1481-27-2) în N-Metil-2-pirolidinonă (150 mL) utilizând pulbere de sulf (10,40 g, 324 mmoli), morfolină (28,0 mL, 324 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 1,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (220 g), eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani] 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă **(260b)** (21,29 g, 51% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 7,16 (dd, *J*= 9,4, 6,8 Hz, 1H), 6,72-6,54 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 5,7, 4,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,45 (dd, *J*= 5,7, 4,0 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,69.

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetic (260c)

Compusul **260c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 265 din 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă **(260b)** (25,39g, 99 mmoli) în etanol (200 mL) și apă (50 mL) utilizând hidroxid de sodiu (15,91 g, 398 mmoli) și încălzind la reflux timp de 9 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetic **(260c)** (15,5 g, 92% randament) care s-a utilizat în reacția următoare fără altă purificare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 - 6,96 (m, 1H), 6,62 - 6,45 (m, 2H), 3,44 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,71.

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil (260d)

Compusul **260d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 265 din acid 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetic **(260c)** (15,5 g, 91 mmoli) în etanol (150 mL) utilizând acid sulfuric (5,34 mL, 100 mmoli) și încălzind la reflux timp de 6 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% și hexani) 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (13,94 g, 77% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,29 - 6,96 (m, 1H), 6,71 - 6,37 (m, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,38.

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (260e)

Compusul **260e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,63 g, 9,08 mmoli) utilizând 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (1,8 g, 9,08 mmoli), K_2CO_3 (3,77 g, 27,2 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu 0 la 50% EtOAc în hexan) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260e)** (3,224 g, 87% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-112,61.

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (260f)

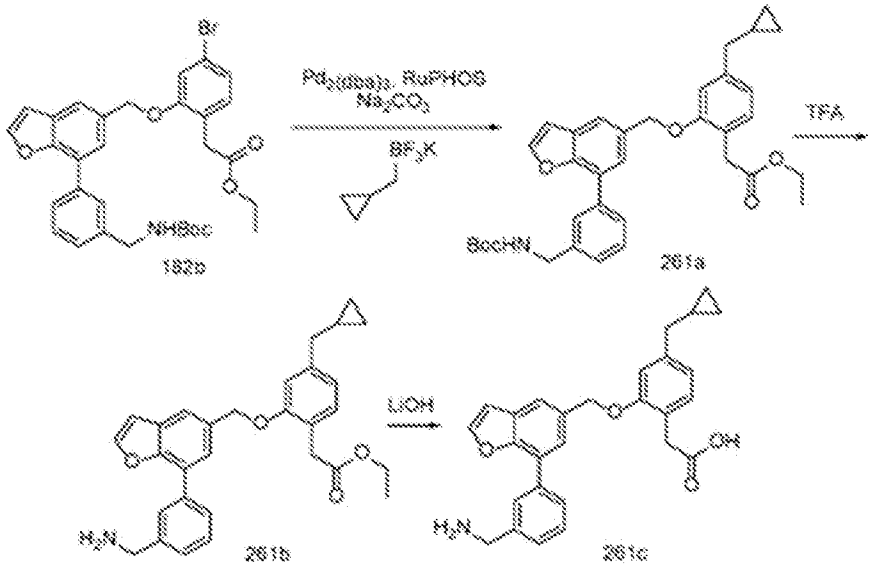
Compusul **260f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260e)** (200 mg, 0,491 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (89 mg, 0,589 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,074 mmoli), carbonat de potasiu (204 mg, 1,473 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260f)** (147 mg, 69% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,66. MS (ES+): 434,2 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (260g)

Compusul **260g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260f)** (145 mg, 0,335 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând hidroxid de litiu 1 N (1,004 mL, 1,004 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl

0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(260g)** (127 mg, 94% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00; MS (ES+): 406,1 (M+1); (ES-): 404,1 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl: C, 65,23; H, 4,79; Cl, 8,02; N, 3,17; găsit: C, 65,11; H, 4,89; Cl, 7,79; N, 3,10.

Schema 261 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetic (261c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil (261a)

Compusul **261a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,6 g, 1,01 mmoli) în toluen (20 mL) și apă (2 mL) utilizând (ciclopropilmetil)trifluoroborură de potasiu (0,245 g, 1,514 mmoli), diciclohexil(2',6'-diizopropoxibifenil-2-il)fosfină (RuPHOS) (0,047 g, 0,101 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,050 mmoli), carbonat de sodiu (0,43 g, 4,04 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil **(261a)** (0,381 g, 66% randament) sub forma unui solid alb ceros. MS (ES+): 470,2 (M+1-Boc).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil (261b)

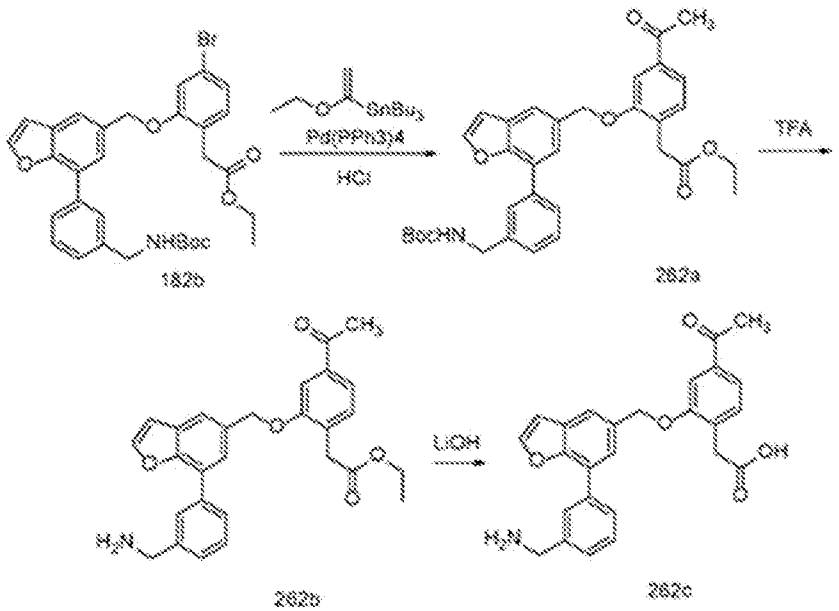
Compusul **261b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil **(261a)** (0,371 g, 0,651 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,502 mL, 6,51 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil (**261b**) (0,38 g, 100% randament) sub forma unei ceruri galbene; MS (ES+): 470,10 (M+1); MS (ES-): 468,15 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetic (261c)

Compusul **261c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetat de etil (**261b**) (0,37 g, 0,634 mmoli) în THF (10 mL) și metanol (20 mL) utilizând soluție apoasă 2M de LiOH (3,17 mL, 6,34 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetic (**261c**) (0,021 g, 8% randament) ca sare de HCl sub forma unui

solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,29 (m, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,99 - 0,84 (m, 1H), 0,47 - 0,26 (m, 2H), 0,21 - 0,02 (m, 2H); MS (ES+): 442,10 (M+1); MS (ES-): 440,10 (M-1).

Schema 262 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (262c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (262a)

La o soluție de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((terț-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,5 g, 0,841 mmoli) în toluen (150 mL) s-a adăugat tributil(1-etoxivinil)stanan (0,38 g, 1,05 mmoli) și $Pd(Ph_3P)_4$ (0,097 g, 0,084 mmoli), amestecul rezultat s-a agitat la 120 °C timp de 31 h sub azot. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (500 mL), s-a stins cu soluție apoasă 6N de HCl (0,421 mL, 2,52 mmoli) și s-a agitat timp de 10 min. Amestecul de reacție s-a diluat cu apă (500 mL), s-a filtrat printr-un tampon de Celite, s-a clătit cu acetat de etil (500 mL). Stratul organic s-a separat, s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat de două ori prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%] pentru a furniza 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(262a)** (0,309 g, 66% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 558,10 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (262b)

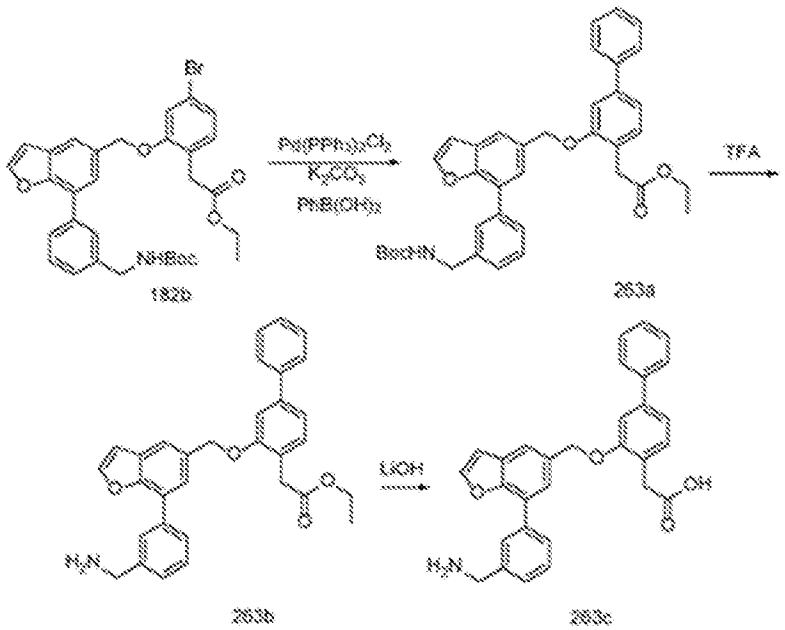
Compusul **262b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(262a)** (0,302 g, 0,542 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,834 mL, 10,83 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(262b)** (0,239 g, 77% randament) sub forma unei ceruri grase de culoare galben; MS (ES+): 458,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (262c)

Compusul **262c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(262b)** (0,23 g, 0,4 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (10 mL) utilizând soluție apoasă 2M de LiOH (2 mL, 4 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic

(262c) (0,059 g, 34% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (sl 1H, schimbabil cu D_2O), 8,41 (sl 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (ES+): 430,1 (M+1); MS (ES-): 428,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{23}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 63,35; H, 5,52; Cl, 7,19; N, 2,84; Găsit: C, 63,32; H, 5,28; Cl, 7,35; N, 2,82.

Schema 263 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (263c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (263a)

Compusul **263a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (530 mg, 1,248 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând acid fenilboric (0,152 g, 1,248 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63 mg, 0,089 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (370 mg, 2,67 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 10 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (**263a**) (0,358 g, 68% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 492,2 (M+1, -Boc).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (263b)

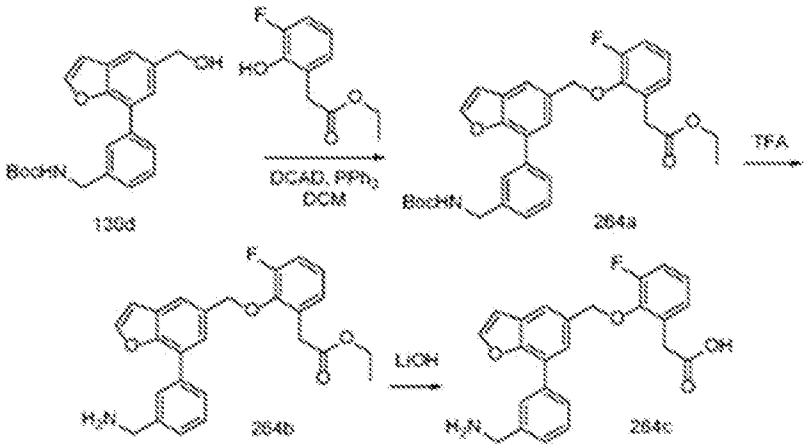
Compusul **263b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(263a)** (0,345 g, 0,583 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,898 mL, 11,66 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(263b)** (0,149 g, 42% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 492,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (263c)

Compusul **263c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(263b)** (0,143 g, 0,236 mmoli) în THF (5 mL) și metanol (10 mL) utilizând soluție apoasă 2M de LiOH (1,181 mL, 2,361 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-100%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(263c)** (0,049 g, 45% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz,

1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 9,2, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,44 (s, 2H); MS (ES+): 464,1 (M+1); MS (ES-): 462,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{25}NO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 70,17; H, 5,40; Cl, 6,90; N, 2,73; Găsit: C, 70,33; H, 5,03; Cl, 6,98; N, 2,78.

Schema 264 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (264c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (264a)

Compusul **264a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(130d)** (1,07 g, 3,303 mmoli) în DCM (50 mL) utilizând trifenilfosfină (0,73 g, 2,78 mmoli), 2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil (0,500 g, 2,52 mmoli; CAS#1261451-84-6) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,019 g, 2,78 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-70%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (**264a**) (0,719 g, 53% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

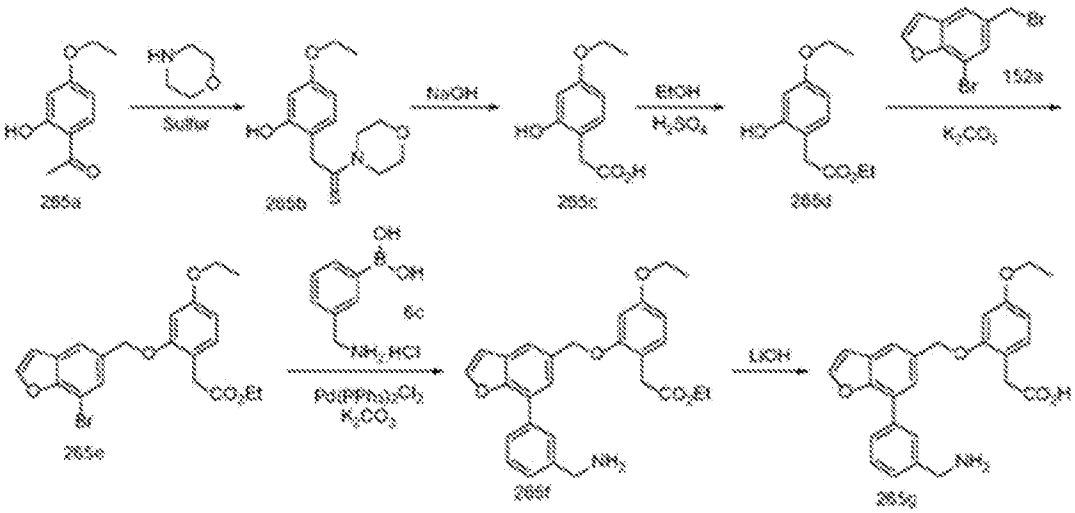
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (264b)

Compusul **264b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(264a)** (0,709 g, 1,33 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând TFA (1,024 mL, 13,29 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(264b)** (0,259 g, 45,0% randament) sub forma unui solid alb.; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (264c)

Compusul **264c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(264b)** (0,256 g, 0,591 mmoli) în MeOH (20 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție apoasă 2M de hidroxid de litiu (4,43 mL, 8,86 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 100%) urmată de coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic **(264c)** (0,021 g, 9% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-129,84; MS (ES+): 406,10 (M+1); MS (ES-): 404,1 (M-1).

Schema 265 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetic (265g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă (265b)

O suspensie de 1-(4-etoxi-2-hidroxifenil)etanonă **(265a)** (2,0 g, 11,10 mmoli; CAS# 37470-42-1), pulbere de sulf (0,712 g, 22,20 mmoli) și morfolină (1,934 g, 22,20 mmoli) s-a încălzit la 130 °C timp de 16 h. Amestecul negru rezultat s-a stins cu H_2O (25 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 x 25 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu H_2O (4 x 25 mL), saramură (25 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-30% în hexan) pentru a da 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă **(265b)** (1,61 g, 52% randament) sub forma unui semisolid roșu intens gros. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 - 6,30 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,7, 4,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 5,5, 4,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 282 (M+1), (ES-): 280 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetic (265c)

La o soluție de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetantionă **(265b)** (1,61 g, 5,72 mmoli) în EtOH (20 mL) s-a adăugat soluție apoasă 4 M de NaOH (4,29 mL, 17,17 mmoli) și s-a încălzit la 85 °C timp de 16 h. Amestecul rezultat s-a concentrat pentru a îndepărta EtOH. Concentratul s-a suspendat în H_2O (10 mL), s-a răcit la 0 °C și s-a acidificat cu soluție apoasă 3 M de HCl până când pH = 1, timp în care s-a format un semisolid. Amestecul s-a extras cu EtOAc (3 x 25 mL). Extractul organic combinat s-a spălat cu H_2O (25 mL), saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da acid 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetic (**265c**) (1,27 g) sub forma unui ulei galben gros cu puritate acceptabilă, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES-): 195 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetat de etil (265d)

La o soluție de acid 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetic **(265c)** (1,27 g, 6,47 mmoli) în etanol (22,68 mL, 388 mmoli) s-a adăugat acid sulfuric (1,943 g, 19,42 mmoli) și s-a încălzit la 80 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a diluat cu apă și s-a extras cu DCM (3 x 25 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaHCOs (25 mL), H_2O (25 mL), saramură (25 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-15% în hexan) pentru a da 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetat de etil **(265d)** (0,85 g, 59% randament) sub forma unui ulei galben gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 225 (M+1), (ES-): 223 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil (265e)

Compusul **265e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,099 g, 3,79 mmoli) utilizând 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetat de etil **(265d)** (0,85 g, 3,79 mmoli) și K_2CO_3 (1,572 g, 11,37 mmoli) în DMF (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan)

2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil **(265e)** (1,37 g, 83% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (dd, J = 7,4, 6,7 Hz, 3H). MS (ES+): 433/435 (M+1).

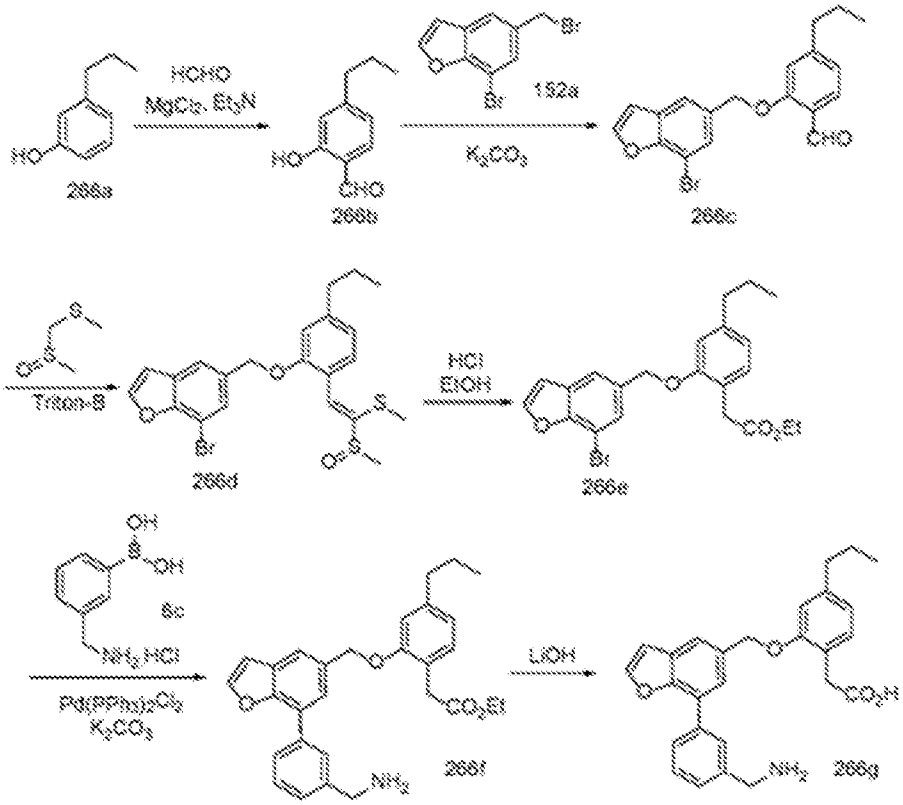
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil (265f)

Compusul **265f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil **(265e)** (160 mg, 0,369 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (104 mg, 0,554 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (38,9 mg, 0,055 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,336 mL, 1,108 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-5%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil **(265f)** (104 mg, 61% randament) sub forma unui ulei incolor limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetic (265g)

Compusul **265g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetat de etil **(265f)** (104 mg, 0,226 mmoli) în MeOH (3 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție apoasă 2M de hidroxid de litiu (0,566 mL, 1,132 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetic **(265g)** (70 mg, 72% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 432 (M+1), (ES-): 430 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_5$•HCl•0,5H_2O: C, 65,47; H, 5,71; Cl, 7,43; N, 2,94; Găsit: C, 65,63; H, 5,46; Cl, 7,03; N, 2,87.

Schema 266 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetic (266g)

Etapa 1: Prepararea de 2-hidroxi-4-propilbenzaldehidă (266b)

La o suspensie de 3-propilfenol **(266a)** (2,0 g, 14,69 mmoli; CAS# 621-27-2) și $MgCl_2$ (2,097 g, 22,03 mmoli) în MeCN anhidră (20 mL) la temperatura camerei s-a adăugat Et_3N (3,34 g, 33,0 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30-min și s-a adăugat paraformaldehidă (2,205 g, 73,4 mmoli). Amestecul rezultat s-a agitat la 85 °C timp de 16 h, s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu H_2O (20 mL) și EtOAc (30 mL). Amestecul de reacție s-a agitat energic cu adiția prin picurare de soluție apoasă 1,2 M de HCl până când solidul de paraformaldehidă în exces s-a dizolvat pentru a da o soluție bifazică. Stratul organic s-a separat, și stratul apos s-a extras cu EtOAc (25 mL x 2). Extractele organice combinate s-au spălat cu H_2O (2 x 25 mL), saramură (25 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan) pentru a da 2-hidroxi-4-propilbenzaldehidă **(266b)** (1,23 g, 51,0% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehidă (266c)

Compusul **266c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,03 g, 7,0 mmoli) utilizând 2-hidroxi-4-propilbenzaldehidă **(266b)** (1,150 g, 7,0 mmoli) și K_2CO_3 (2,90 g, 21,0 mmoli) în DMF (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehidă **(266c)** (1,84 g, 70% randament) sub forma unui solid galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,62 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 395/397 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofuran (266d)

La o soluție de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehidă **(266c)** (1,00 g, 2,68 mmoli), metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,533 g, 4,29 mmoli) în THF (20 mL) s-a adăugat la temperatura

camerei Triton-B (40 % gr. în metanol) (0,605 mL, 1,340 mmoli) și s-a încălzit la 70° C timp de 16 h. Soluția neagră rezultată s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu H_2O (30 mL) și EtOAc (30 mL). După 30-min de agitare, cele două straturi s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 x 25 mL). Extractul organic combinat s-a spălat cu H_2O (30 mL), saramură (30 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) pentru a da (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofuran **(266d)** (0,98 g, 76% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,57 (t, J = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71 - 1,50 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 479/481 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil (266e)

La o soluție de (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofuran **(266d)** (0,98 g, 2,044 mmoli) în EtOH (20 mL) s-a adăugat HCl 4 M în dioxan (1,533 mL, 6,13 mmoli) și s-a încălzit la 80 °C timp de 16 h. Soluția galbenă răcită s-a evaporat pentru a îndepărta EtOH. Concentratul s-a diluat cu soluție saturată de $NaHCO_3$ (20 mL) și EtOAc (20 mL). După 30 min de agitare, cele două straturi s-au separat. Stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Extractul organic combinat s-a spălat cu H_2O (30 mL), saramură (30 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) pentru a da 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil **(266e)** (0,59 g, 67% randament) sub forma unui ulei incolor limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19-7,03 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (qd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 2H), 1,07 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H), 0,95 - 0,81 (m, 3H); MS (ES+): 431/433 (M+1).

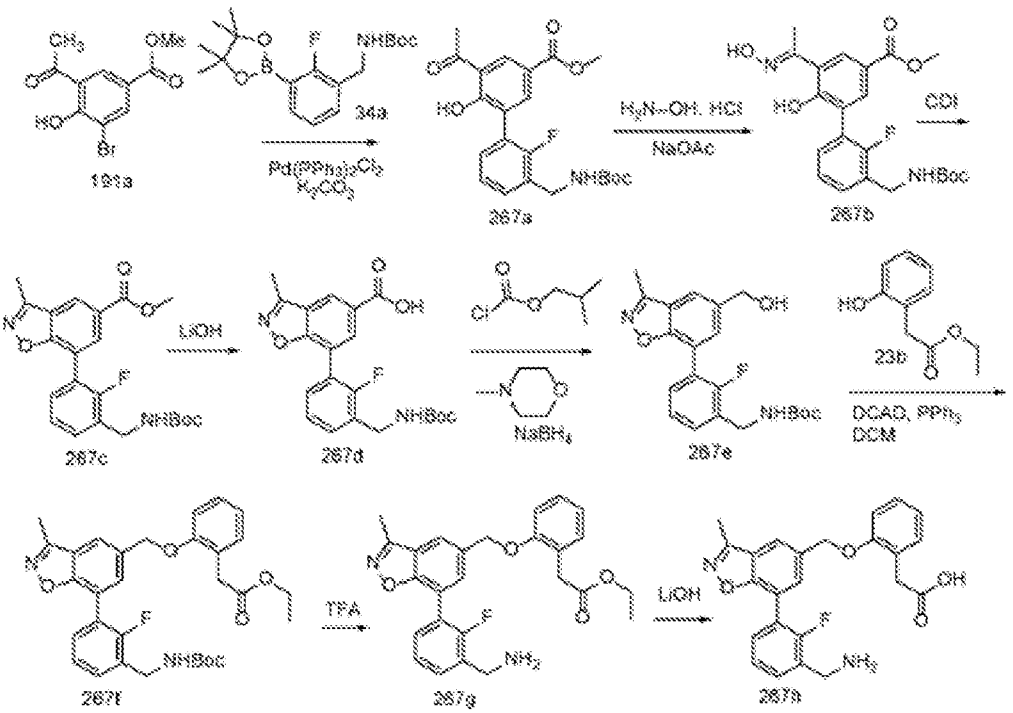
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil (266f)

Compusul **266f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil **(266e)** (160 mg, 0,371 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (174 mg, 0,93 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (39 mg, 0,056 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,337 mL, 1,113 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-5%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil **(266f)** (140 mg, 82% randament) sub forma unui ulei incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 458 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetic (266g)

Compusul **266g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetat de etil **(266f)** (135 mg, 0,295 mmoli) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție apoasă 2M de hidroxid de litiu (0,738 mL, 1,475 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetic **(266g)** (78 mg, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 430 (M+1), (ES-): 428 (M-1).

Schema 267 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (267h)

Etapa 1: Prepararea de 5-acetil-3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de metil (267a)

Compusul **267a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(191a)** (1 g, 3,66 mmoli) în dioxan (40 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (2,06 g, 5,86 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,386 g, 0,549 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1,518 g, 10,99 mmoli) în apă (4 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40g, eluând cu acetat de etil și în hexani 0-50%) 5-acetil-3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de metil **(267a)** (1,25 g, 82% randament) sub forma unei spume albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,13 (m, 4H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-120,83; MS (ES+): 440,10 (M+Na), (ES-): 416,10 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de (E)-metil (267b)

La o soluție agitată de 5-acetil-3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de metil **(267a)** (1,14 g, 2,73 mmoli) în metanol (20 mL) s-a adăugat clorhidrat de hidroxilamină (0,759 g, 10,92 mmoli) și acetat de sodiu (0,896 g, 10,92 mmoli). Amestecul s-a încălzit la reflux timp de 1 h, s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat în vid. S-a adăugat apă (25 mL) la reziduu și s-a triturat. Solidul separat s-a colectat prin filtrare și s-a uscat pentru a da 3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de (E)-metil **(267b)** (1,15 g, 97% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,27 (dq, J = 14,9, 7,8 Hz, 3H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,79.

Etapa 3: Prepararea de 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil (267c)

Compusul **267c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 191 din 3'-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilat de (E)-metil **(267b)** (1 g, 2,312 mmoli) în THF (20 mL) utilizând carbonil diimidazol (750 mg, 4,62 mmoli)

și încălzind la reflux timp de 90 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40 g), eluând cu acetat de etil și hexani] 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(267c)** (560 mg, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (q, J = 5,6, 5,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,39.

Etapa 4: Prepararea de acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic (267d)

Compusul **267d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(267c)** (500 mg, 1,206 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (116 mg, 4,83 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(267d)** (509 mg) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,35; MS (ES-): 399,0 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (267e)

Compusul **267e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(267d)** (500 mg, 1,249 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,165 mL, 1,499 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,197 mL, 1,499 mmoli) și $NaBH_4$ (142 mg, 3,75 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (25 g), eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani 0-100%] 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(267e)** (420 mg, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,14; MS (ES+): 387,00 (M+1), 409,00 (M+Na).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (267f)

Compusul **267f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(267e)** (400 mg, 1,035 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (339 mg, 1,294 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (233 mg, 1,294 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 532 mg, 1,449 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 25 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(267f)** (550 mg, 97% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 10,8, 7,9, 3,9 Hz, 2H), 7,38 (dt, J = 11. 5, 8,1 Hz, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,88.

Etapa 7: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (267g)

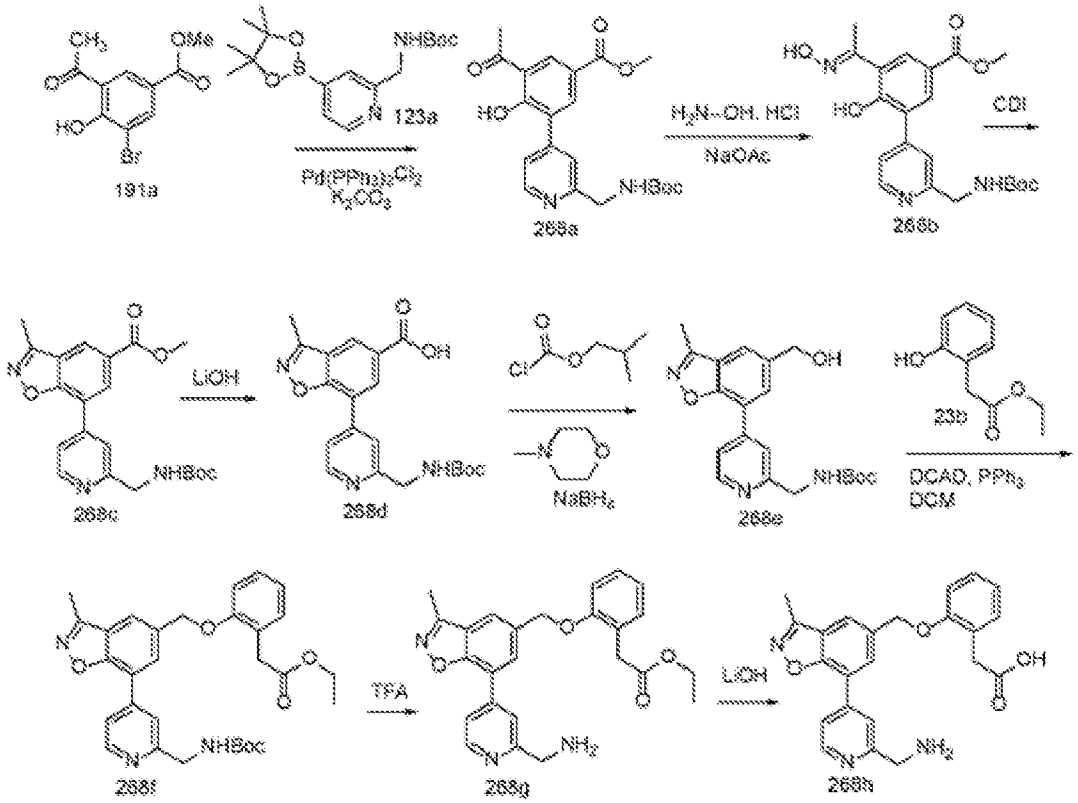
Compusul **267g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(267f)** (525 mg, 0,957 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,737 mL, 9,57 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(267g)** (429 mg, 100% randament) care s-a utilizat în reacția următoare fără altă purificare; MS (ES+): 449,1 (M+1).

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (267h)

Compusul **267h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(267g)** (429 mg, 0,957 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (229 mg,

9,57 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (**267h**) (250 mg, 62% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-118,31; MS (ES+): 421,1 (M+1), (ES-): 419,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,05HCl.H_2O: C, 60,47; H, 5,08; Cl, 7,81; N, 5,88; Găsit: C, 60,50; H, 4,78; Cl, 8,10; N, 5,71.

Schema 268 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (268h)

Etapa 1: Prepararea de 3-acetil-5-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoat de metil (268a)

Compusul **268a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(191a)** (0,5 g, 1,831 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(123a)** (0,734 g, 2,19 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,193 g, 0,275 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (,759 g, 5,49 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40g, eluând cu acetat de etil și în hexani 0-50%) 3-acetil-5-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoat de metil **(268a)** (406 mg, 1,014 mmoli, 55,4% randament) sub forma unei spume albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 401,00 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 3-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E)-metil (268b)

Compusul **268b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 267 din 3-acetil-5-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoat de metil **(268a)** (0,4 g, 1,0 mmoli) în metanol (20 mL) utilizând clorhidrat de hidroxilamină (278 mg, 4,0 mmoli), acetat de sodiu (328 mg, 4,0 mmoli) și încălzind la reflux timp de 1 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare 3-(2-(((*terț*-

butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E)-metil (**268b**) (370 mg, 89% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil (268c)

Compusul **268c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 191 din 3-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoat de (E)-metil **(268b)** (360 mg, 0,867 mmoli) în THF (10 mL) utilizând carbonil diimidazol (703 mg, 4,33 mmoli) și încălzind la reflux timp de 90 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40 g), eluând cu acetat de etil și hexani] 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(268c)** (413 mg) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (dd, *J* = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de acid 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic (268d)

Compusul **268d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilat de metil **(268c)** (400 mg, 1,006 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (96 mg, 4,03 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(268d)** (320 mg, 83% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 384,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil (268e)

Compusul **268e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-carboxilic **(268d)** (300 mg, 0,782 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,103 mL, 0,939 mmoli) în THF (10 mL), cloroformiat de izobutil (0,123 mL, 0,939 mmoli) și $NaBH_4$ (89 mg, 2,347 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (25 g), eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani 0-100%] ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(268e)** (131 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 370,1 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (268f)

Compusul **268f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]izoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(268e)** (125 mg, 0,338 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând trifenilfosfină (111 mg, 0,423 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (76 mg, 0,423 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 174 mg, 0,474 mmoli) în DCM (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%) 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**268f**) (110 mg, 61% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 532,2 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (268g)

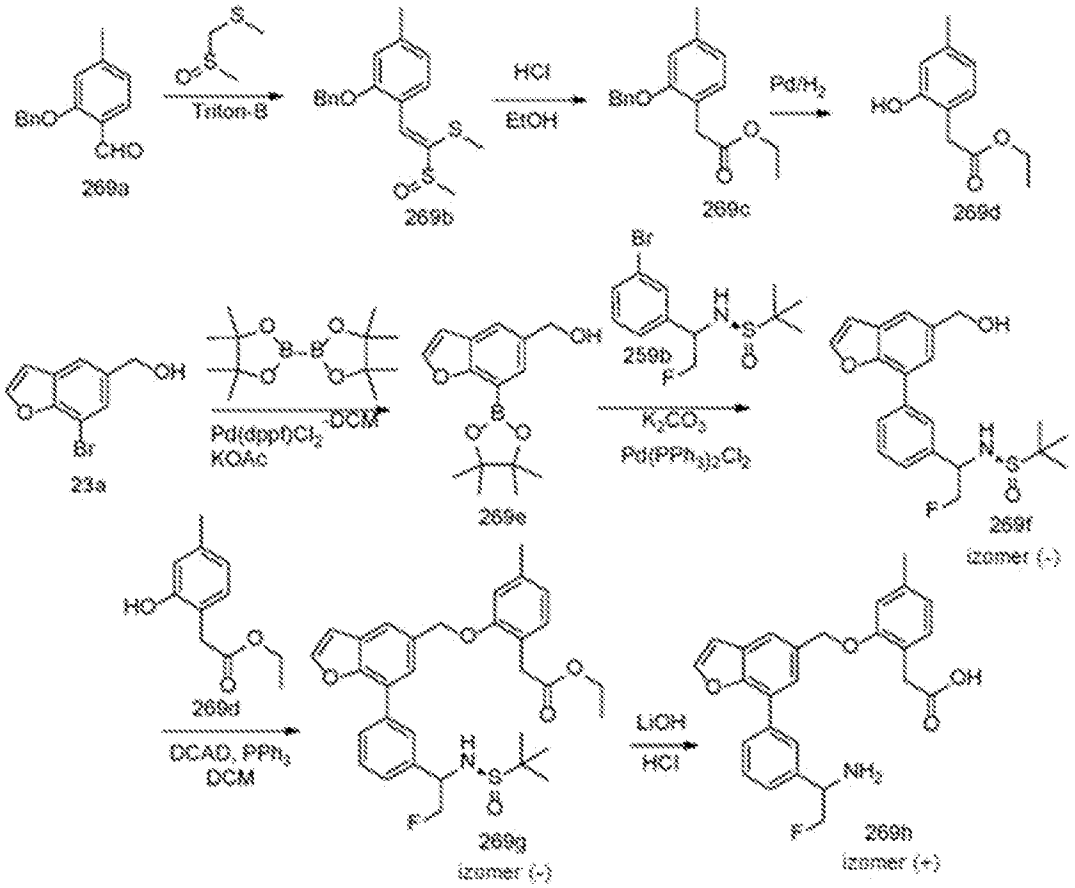
Compusul **268g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**268f**) (110 mg, 0,207 mmoli) în DCM (2 mL) utilizând TFA (0,159 mL, 2,064 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de

etil **(268g)** (90 mg) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 432,20 (M+1).

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic (268h)

Compusul **268h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(268g)** (89 mg, 0,207 mmoli) în THF/MeOH (2 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (20 mg, 0,828 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]izoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetic **(268h)** (50 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (ES+): 404,1 (M+1), (ES-): 402,1 (M-1).

Schema 269 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (269h)

Etapa 1: Prepararea de (2-(2-(benziloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan (269b)

Compusul **269b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-(benziloxi)-4-metilbenzaldehidă **(269a)** (2 g, 8,84 mmoli; CAS# 154478-35-0) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (2,196 g, 17,68 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (2,009 mL, 4,42 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) (E)-(2-

(2-(benziloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(269b)** (2,32 g, 79% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 5H), 7,05 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,88 (ddt, J =8,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(benziloxi)-4-metilfenil)acetat de etil (269c)

Compusul **269c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din (E)-(2-(2-(benziloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(269b)** (1 g, 3,01 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând HCl (soluție 1,25 M în etanol, 9,62 mL, 12,03 mmoli) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și metanol în hexani) 2-(2-(benziloxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(269c)** (511 mg, 60% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,28 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 285,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil (269d)

La o soluție de 2-(2-(benziloxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(269c)** (500 mg, 1,758 mmoli) în etanol (30 mL) s-a adăugat Pd/C (187 mg, 0,176 mmoli) și s-a hidrogenat (presiune de balon) timp de 4 h. Amestecul de reacție s-a filtrat pe un tampon de Celite și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) pentru a da 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (285 mg, 83% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 6,54 (ddd, J = 7,5, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (269e)

Compusul **269e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (6,5 g, 28,6 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (10,9 g, 42,9 mmoli), acetat de potasiu (8,43 g, 86 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(2,34 g, 2,86 mmoli) în dioxan anhidru (200 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C timp de 18h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (120g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-60%] (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (6,81 g, 87% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (dt, *J*= 5,8, 0,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H).

Etapa 5: Prepararea de (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (269f)

Compusul **269f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (3 g, 10,94 mmoli) în dioxan (40 mL) utilizând (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(259b)** (4,23 g, 13,13 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (1,152 g, 1,642 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (4,54 g, 32,8 mmoli) în apă (8 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**269f**) (2,8 g, 66% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (ddd, J = 5,5, 3,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 4H), 4,51 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+): 412,1 (M+Na), (ES-): 388,1 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -1,10 (c = 0,95, MeOH).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (-)-etil (269g)

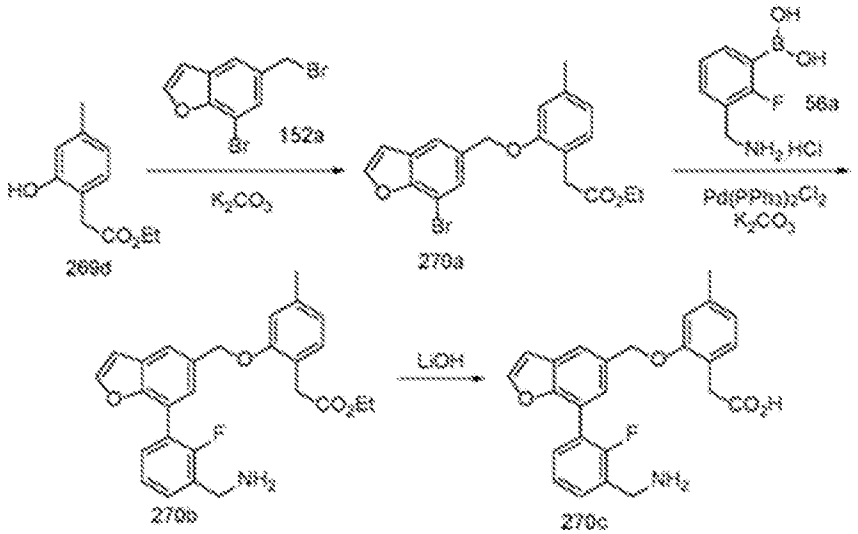
Compusul **269g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**269f**) (400 mg, 1,027 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (337 mg, 1,284 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil (**269d**) (249 mg, 1,284 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 528 mg, 1,438 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (-)-etil **(269g)** (340 mg, 59% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J =

1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 1H), 6,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1), 568,2 (M+Na), (ES-): 564,2 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -2,29 (c = 0,18, MeOH).

Step 7: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (269h)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (-)-etil **(269g)** (331 mg, 0,585 mmoli) în THF (5 mL), metanol (5 mL) și apă (2 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu (70,1 mg, 2,93 mmoli) și s-a agitat timp de 12 h. Reacția s-a concentrat pentru a îndepărta solvenții organici, s-a suspendat în amestec 1:1 de THF și apă (10 mL) s-a adăugat HCl (3N în apă) (2,93 mL, 8,78 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat pentru a îndepărta solvenții organici. Amestecul s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 50 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) pentru a da acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(269h)** (25 mg, 10% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,77 (q, J = 3,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 434,1 (M+1), (ES-): 432,1 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +15,69 (c = 0,26, MeOH).

Schema 270 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (270c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (270a)

Compusul **270a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (0,6 g, 2,069 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (0,442 g, 2,276 mmoli), K_2CO_3 (0,858 g, 6,21 mmoli) în acetonă (10 mL) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(270a)** (628 mg, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 403,00, 405,00 (M, M+2).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (270b)

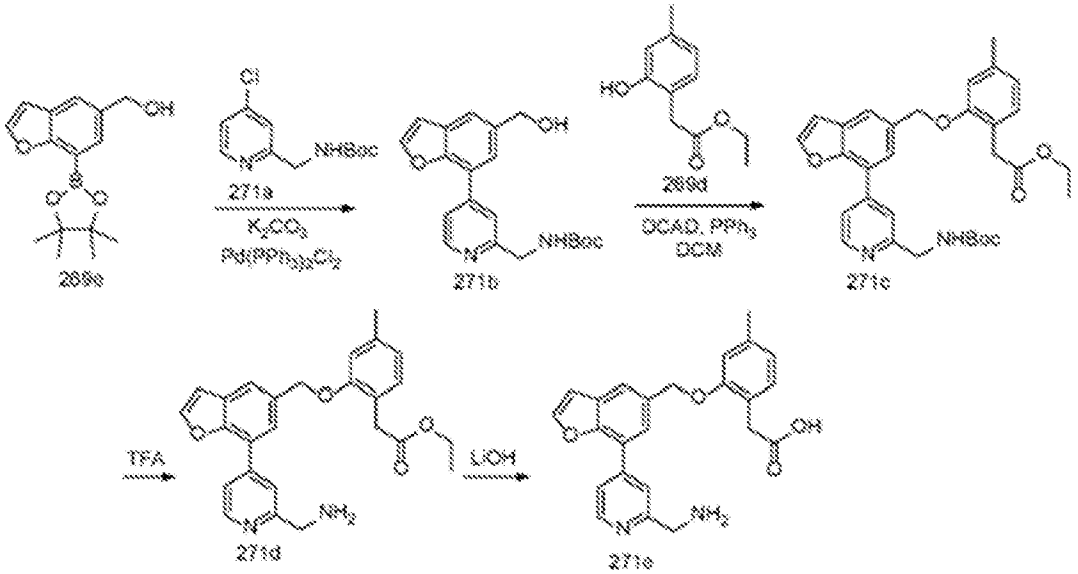
Compusul **270b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(270a)** (600 mg, 1,488 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (489 mg, 2,381 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (157 mg, 0,223 mmoli) și carbonat de potasiu (617 mg,

4,46 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(270b)** (565 mg, 85% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 1H), 7,45 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 448,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (270c)

Compusul **270c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(270b)** (550 mg, 1,229 mmoli) în MeOH (10 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (118 mg, 4,92 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(270c)** (187 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,2, 2,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,38; MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1).

Schema 271 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (271e)

Etapa 1: Prepararea de ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil (271b)

Compusul **271b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (0,5 g, 1,824 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând ((4-cloropiridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(271a)** (0,531 g, 2,189 mmoli; CAS#96628-86-3), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,192 g, 0,274 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,756 g, 5,47 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(271b)** (313 mg, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 355,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (271c)

Compusul **271c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil (**271b**) ((330 mg, 0,931 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (305 mg, 1,164 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil (**269d**) (226 mg, 1,164 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 479 mg, 1,304 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (**271c**) (450 mg, 91% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 531,2 (M+1).

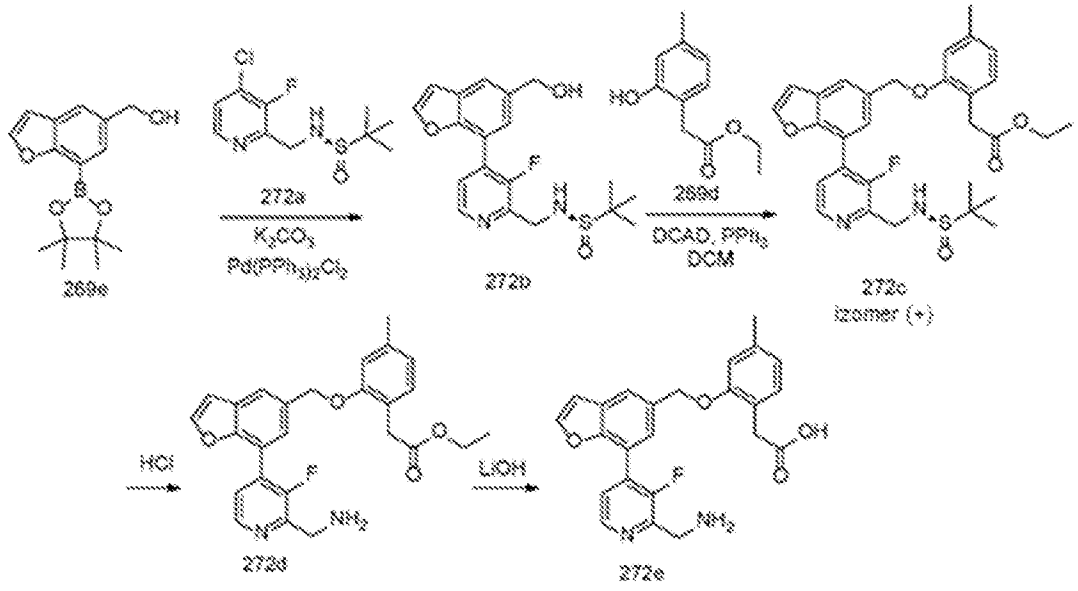
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (271d)

Compusul **271d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (**271c**) (450 mg, 0,848 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (1,307 mL, 16,96 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (**271d**) (189 mg, 52% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES(+): 431,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (271e)

Compusul **271e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (**271d**) (185 mg, 0,430 mmoli) în THF/MeOH (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (41 mg, 1,719 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (**271e**) (84 mg, 49% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,32 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 403,1 (M+1), (ES-): 401,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{22}N_2O_4 \cdot 1{,}75HCl, 1{,}75H_2O$: C, 57,91; H, 5,52; Cl, 12,46; N, 5,63; Găsit: C, 57,83; H, 5,28; Cl, 12,81; N, 5,70.

Schema 272 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (272e)

Etapa 1: Prepararea de (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (272b)

Compusul **272b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (0,5 g, 1,824 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (-)-(R)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(272a)** (0,579 g, 2,189 mmoli; preparată în conformitate cu procedeul expus în schema 220 pentru compusul 220c din compusul 220a utilizând (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,192 g, 0,274 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,756 g, 5,47 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(272b)** (435 mg, 63% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,6, 4,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 5,7, 2,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,15; MS (ES+): 377,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(R)-etil (272c)

Compusul **272c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(272b)** (430 mg, 1,142 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (374 mg, 1,428 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (277 mg, 1,428 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 587 mg, 1,599 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(R)-etil **(272c)** (300 mg, 48% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,99; MS (ES+): 553,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +17,14 (c = 0,11, MeOH).

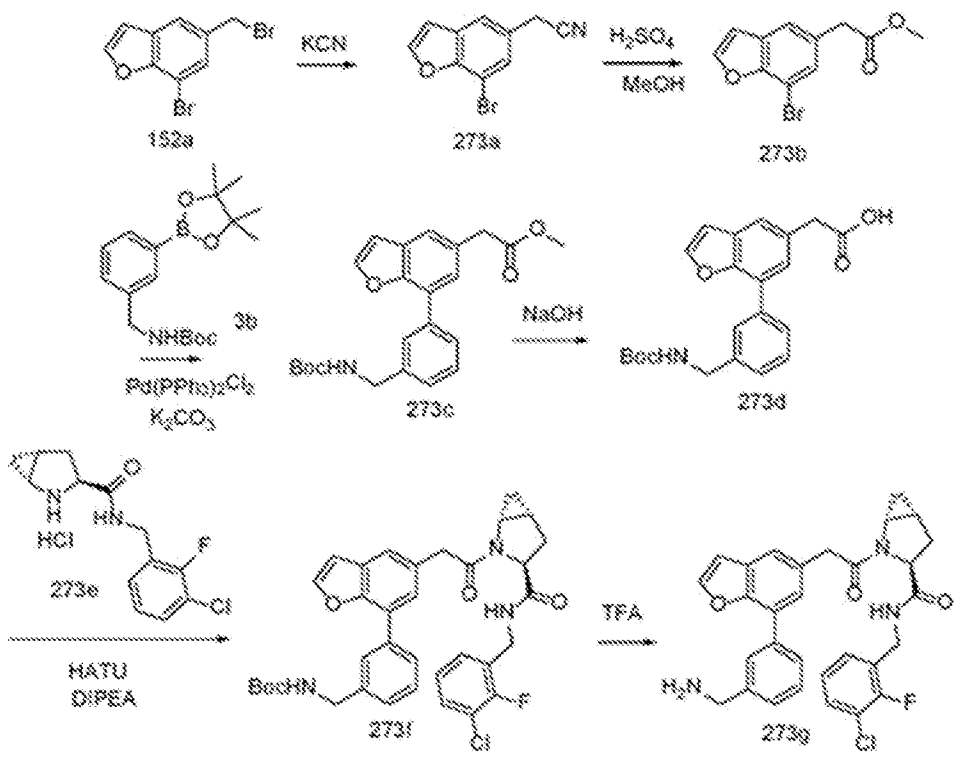
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (272d)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(R)-etil **(272c)** (300 mg, 0,543 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,543 mL, 1,628 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Reacția s-a concentrat în vid pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(272d)** (263 mg, 0,543 mmoli, 100% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb care s-a utilizat ca atare fără altă purificare; MS (ES+): 449,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (272e)

Compusul **272e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(272d)** (260 mg, 0,536 mmoli) în THF/MeOH (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (51 mg, 2,145 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (**272e**) (200 mg, 89%) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,36; MS (ES+): 421,10 (M+1), (ES-): 419,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,0 HCl,1,5 H_2O: C, 59,57; H, 5,21; N, 5,79; Cl, 7,33; găsit: C, 59,41; H, 5,09; N, 5,77; Cl, 7,54.

Schema 273 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă (273g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitril (273a)

La o soluție agitată de 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2 g, 6,90 mmoli) în acetonitril (40 mL) s-a adăugat cianură de potasiu (0,431 g, 6,62 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Reacția s-a diluat cu saramură și s-a extras cu acetat de etil. Stratul de acetat de etil s-a spălat cu saramură, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitril pur **(273a)** (845 mg, 52% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,7, 0,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 0,7 Hz, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetat de metil (273b)

La o soluție agitată de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitril **(273a)** (800 mg, 3,39 mmoli) în metanol (15 mL) s-a adăugat acid sulfuric conc. (1,806 mL, 33,9 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 12 h.. Reacția s-a răcit la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta metanolul. Reziduul s-a preluat în acetat de etil (200 mL), s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat și s-a concentrat în vid. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetat de metil **(273b)** (410 mg, 45% randament) sub forma unui sirop brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil (273c)

Compusul **273c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetat de metil **(273b)** (400 mg, 1,486 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de terț-butil **(3b)** (594 mg, 1,784 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (157 mg, 0,223 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (616 mg, 4,46 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C pentru 7 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%) 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil **(273c)** (470 mg, 80% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H),

7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic (273d)

Compusul **273d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil (**273c**) (460 mg, 1,163 mmoli) în THF (5 mL) MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (140 mg, 3,49 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic **(273d)** (340 mg, 77% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 9,6, 1,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,6, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

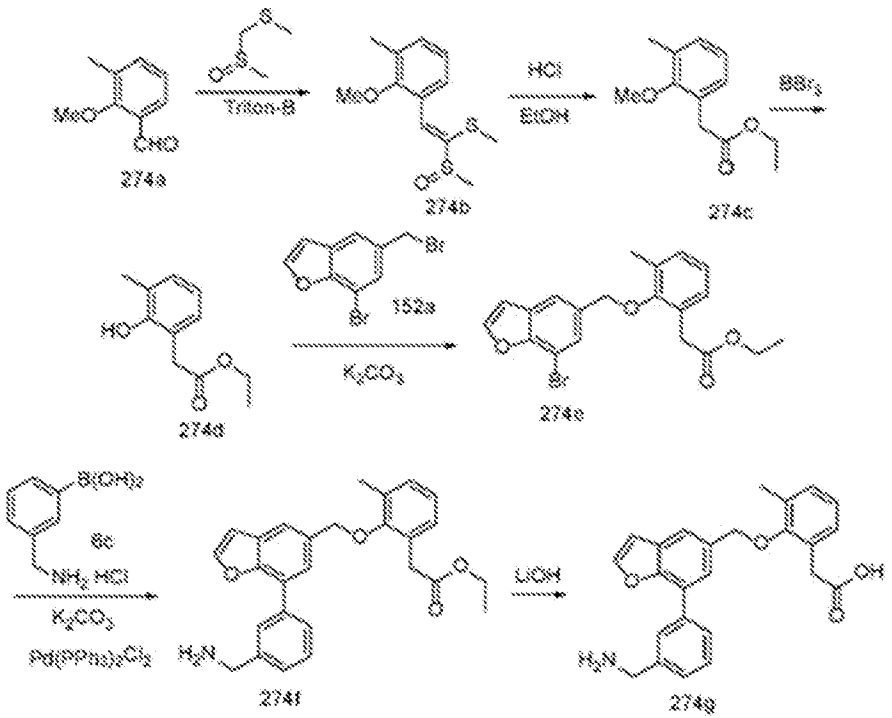
Etapa 5: Prepararea de 3-(5-(2-((1R,3S,SR)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (273f)

Compusul **273f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic (**273d**) (200 mg, 0,524 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând clorhidrat de (1R,3S,5R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă (273e) (200 mg, 0,655 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Wiles, Jason Allan și colab., în cererea internațională PCT, 2017035349, 02 mar 2017), DIPEA (0,365 mL, 2,097 mmoli) și HATU (299 mg, 0,787 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu 0 la 100% EtOAc/MeOH=9:1 în hexan] 3-(5-(2-((1R, 3 S,SR)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(273f)** (410 mg) sub forma unui sirop limpede. MS (ES+): 532,2 (M-Boc), (ES-): 631,2 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă (273g)

Compusul **273g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(2-((1R,3S, SR)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(273f)** (410 mg, 0,649 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,5 mL, 6,49 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă **(273g)** (210 mg, 61% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,06 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 2,30 - 2,01 (m, 2H), 1,77 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 0,93 (dt, *J*= 9,1, 5,3 Hz, 1H), 0,50 (dd, *J*= 5,2, 2,4 Hz, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,77; MS (ES+): 532,10, 534,10 (M+1), (ES-): 530,20, 532,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl,1,25H2O: C, 60,97; H, 5,20; Cl, 12,00; N, 7,11; Găsit: C, 60,91; H, 5,01; Cl, 11,81; N, 7,04.

Schema 274 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetic (274g)

Etapa 1: Prepararea de (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan (274b)

Compusul **274b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-metoxi-3-metilbenzaldehidă **(274a)** (5 g, 33,3 mmoli) în THF (50 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (6,62 g, 53,3 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (7,57 mL, 16,65 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(274b)** (8,54 g, 100% randament) sub forma unui sirop brun deschis; MS (ES+): 257,0 (M+1), 279,0 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-metoxi-3-metilfenil)acetat de etil (274c)

Compusul **274c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(274b)** (8,54 g, 33,3 mmoli) în etanol (100 mL) utilizând HCl conc. (13,88 mL, 167 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-metoxi-3-metilfenil)acetat de etil **(274c)** (2,65 g, 38% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 231,1 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetat de etil (274d)

Compusul **274d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(2-metoxi-3-metilfenil)acetat de etil **(274c)** (2,6 g, 12,48 mmoli) în diclorometan (30 mL) utilizând tribromură de bor (4,72 mL, 49,9 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetat de etil **(274d)** (0,6 g, 25% randament) sub formă de sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 6,68 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil (274e)

Compusul **274e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (0,411 g, 1,416 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetat de etil **(274d)** (0,275 g, 1,416 mmoli), K_2CO_3 (0,587 g, 4,25 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil **(274e)** (465 mg, 81% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16

(d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 3H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 403,00, 405,00 (M, M+2), 425,0, 427,0 (M+Na).

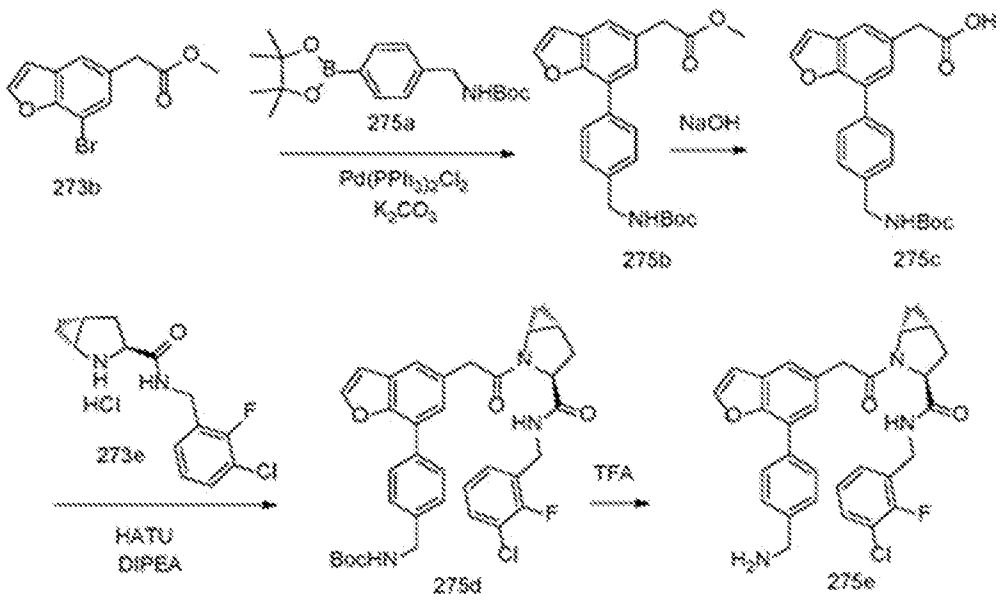
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil (274f)

Compusul **274f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil **(274e)** (450 mg, 1,116 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (335 mg, 1,785 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (117 mg, 0,167 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (463 mg, 3,35 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil **(274f)** (242 mg, 51% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1).

Step 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetic (274g)

Compusul **274g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetat de etil **(274f)** (245 mg, 0,570 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (55 mg, 2,282 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetic **(274g)** (225 mg, 90% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+): 402,20 (M+1), (ES-): 400,10 (M-1); Analiza a calculat pentru C25H23NO4.HCl; C, 68,57; H, 5,52; Cl, 8,10; N, 3,20; Găsit C, 68,40; H, 5,51; Cl, 7,97; N, 3,25.

Schema 275 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă (275e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil (275b)

Compusul **275b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetat de metil **(273b)** (200 mg, 0,743 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**275a**) (297 mg, 0,892 mmoli; CAS#330794-35-9), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (78 mg, 0,111 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (308 mg, 2,230 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C pentru 7 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-100%) 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil **(275b)** (140 mg, 48% randament) sub forma unui sirop incolor; MS (ES+): 418,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic (275c)

Compusul **275c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetat de metil (**275b**) (140 mg, 0,354 mmoli) în THF (5 mL) MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (42 mg, 1,062 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic **(275c)** (132 mg, 98% randament) sub forma unui sirop gros; MS (ES+): 404,1 (M+Na), (ES-) 380,1 (M-1).

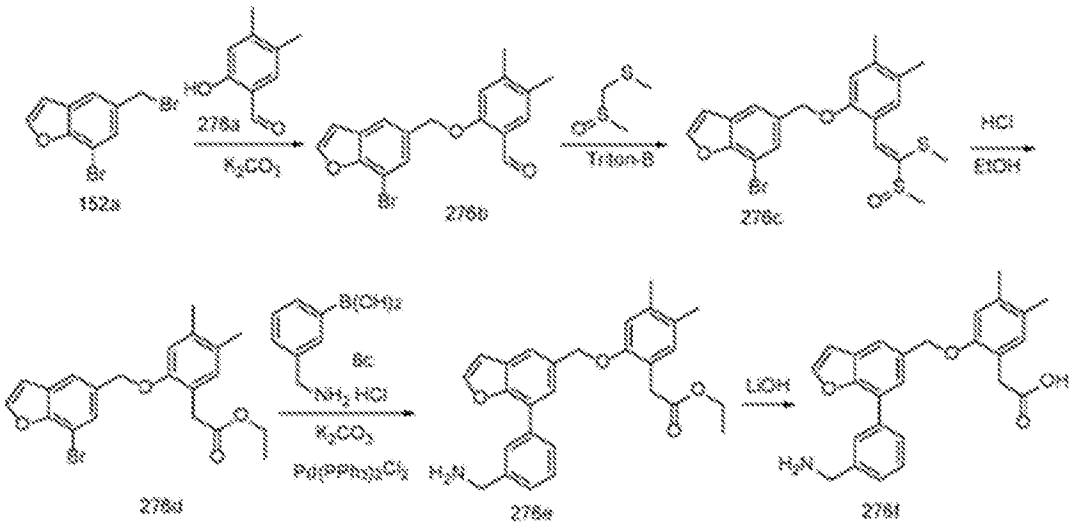
Etapa 3: Prepararea de 4-(5-(2-((1R,3S,SR)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (275d)

Compusul **275d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(7-(4-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic **(275c)** (132 mg, 0,346 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând clorhidrat de (1R,3S,5R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă **(273e)** (132 mg, 0,433 mmoli), DIPEA (0,241 mL, 1,384 mmoli) și HATU (197 mg, 0,519 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu 0 la 100% EtOAc/MeOH=9:1 în hexan] 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(275d)** (160 mg, 73% randament) sub forma unui sirop limpede; MS (ES+): 654,2, 655,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă (275e)

Compusul **275e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 4-(5-(2-((1R,3S,SR)-3-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(275d)** (150 mg, 0,237 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,183 mL, 2,375 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-azabiciclo[3,1,0]hexan-3-carboxamidă **(275e)** (65 mg, 0,122 mmoli, 51,4% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,09 (dt, J = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 0,92 (dt, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 0,50 (s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,79; MS (ES+): 532,3, 533,0, (ES-): 530,2, 532,0 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl,2,25H_2O: C, 59,17; H, 5,38; Cl, 11,64; N, 6,90; Găsit; C, 58,96; H, 4,99; Cl, 11,54; N, 7,30.

Schema 276 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (276f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehidă (276b)

Compusul **276b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,931 g, 6,66 mmoli) utilizând 2-hidroxi-4,5-dimetilbenzaldehidă **(276a)** (1 g, 6,66 mmoli), K_2CO_3 (2,76 g, 19,98 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehidă **(276b)** (1,96 g, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ES+): 381,00, 383,00 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (276c)

Compusul **276c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehidă **(276b)** (1,9 g, 5,29 mmoli) în THF (40 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (1,051 g, 8,46 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (1,202 mL, 2,64 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(276c)** (1,62 g, 66% randament) sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ES+): 465,0, 467,0 (M, M+2).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (276d)

Compusul **276d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(276c)** (1,6 g, 3,44 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 3,44 mL, 13,75 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(276d)** (1,2 g, 84% randament) sub forma unui sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (276e)

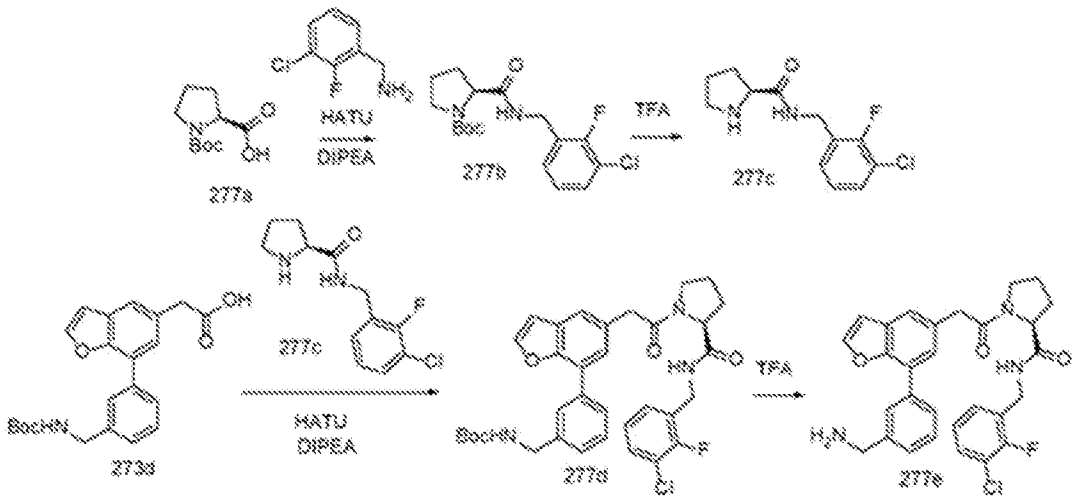
Compusul **276e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(276d)** (403 mg, 0,966 mmoli) în dioxan

(10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (290 mg, 1,545 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (102 mg, 0,145 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (400 mg, 2,90 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(276e)** (315 mg, 74% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); (MS (ES+): 444,2 (M+1), 442,18 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (276f)

Compusul **276f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(276e)** (300 mg, 0,676 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (65 mg, 2,71 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (**276f**) (150 mg, 53% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (td, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (ES+): 416,20 (M+1), (ES-): 414,2 (M-1), HPLC t = 2,42 min, (97,03%); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; Găsit: C, 67,17; H, 5,77; Cl, 7,58; N, 3,03.

Schema 277 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (277e)

Etapa 1: Prepararea de 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de (S)-*terț*-butil (277b)

Compusul **277b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (S)-1-(*terț*-butoxicarbonil)pirolidină-2-carboxilic **(277a)** (3 g, 13,94 mmoli) și (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (1,927 mL, 15,33 mmoli) în DMF (40 mL) utilizând HATU (7,95 g, 20,91 mmoli) și DIPEA (9,71 mL, 55,8 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0 la 50% DMA 80 în DCM) 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de (S)-*terț*-butil **(277b)** (4,08 g, 82% randament) sub forma unui solid brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,36 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 1H), 4,46 - 4,21 (m, 2H), 4,17 - 4,03 (m, 1H), 3,45 - 3,22 (m, 2H), 2,23 - 2,02 (m, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 3H), 1,40 și 1,25 (2s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (277c)

Compusul **277c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de (S)-*terț*-butil **(277b)** (4 g, 11,21 mmoli) în DCM

(40 mL) utilizând TFA (8,64 mL, 112 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu MeOH 0 la 50% în DCM) (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă **(277c)** (2,0 g, 7,79 mmoli, 69,5% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,9,7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,30 - 3,09 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 1H), 1,99 - 1,73 (m, 3H).

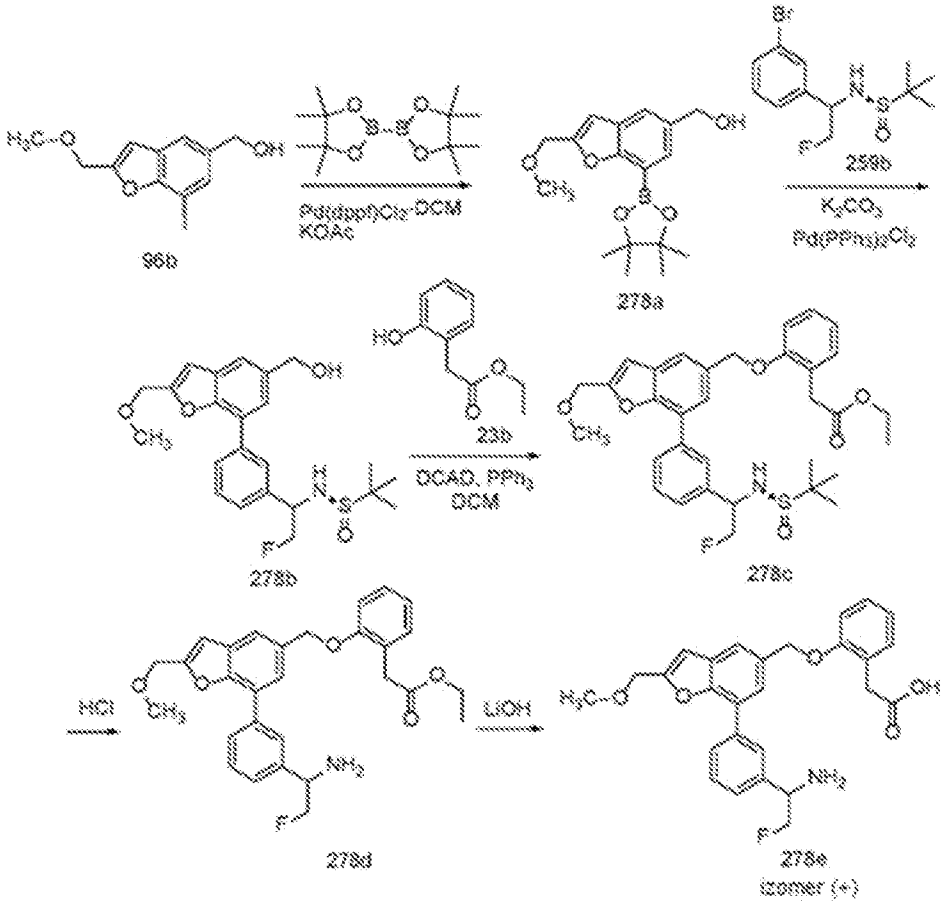
Etapa 3: Prepararea de 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil (277d)

Compusul **277d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic (**273d**) (200 mg, 0,524 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă **(277c)** (243 mg, 0,655 mmoli), DIPEA (0,365 mL, 2,097 mmoli) și HATU (299 mg, 0,787 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu 0 la 100% EtOAc/MeOH=9:1 în hexan] 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(277d)** (375 mg) sub forma unui sirop limpede; MS (ES+): 642,2, 644,2 (M+Na), (ES-): 618,2, 620,2 (M, M-2).

Etapa 4: Prepararea de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (277e)

Compusul **277e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(277d)** (375 mg, 0,605 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,466 mL, 6,05 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă **(277e)** (142 mg, 45% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 520,1 (M+1), (ES-): 518,2 (M-1).

Schema 278 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (278e)

Etapa 1: Prepararea de (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (278a)

Compusul **278a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2 g, 6,29 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (2,395 g, 9,43 mmoli), acetat de potasiu (1,851 g, 18,86 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,770 g, 0,943 mmoli) în dioxan anhidru (35 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 43h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (120g), eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**) (1,32 g) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7, 0,7 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Etapa 2: Prepararea de (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (278b)

Compusul **278b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(278a)** (0,5 g, 1,571 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(259b)** (0,608 g, 1,886 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (Pd(PPh_3)$_2Cl_2$) (0,165 g, 0,236 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,652 g, 4,71 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani) (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(278b)** (200 mg, 29% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) 456,1 (M+Na), (ES-) 432,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (278c)

Compusul **278c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(278b)** (200 mg, 0,461 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (151 mg, 0,577 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (104 mg, 0,577 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 237 mg, 0,646 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(278c)** (425 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 596,2 (M+1), 618,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (278d)

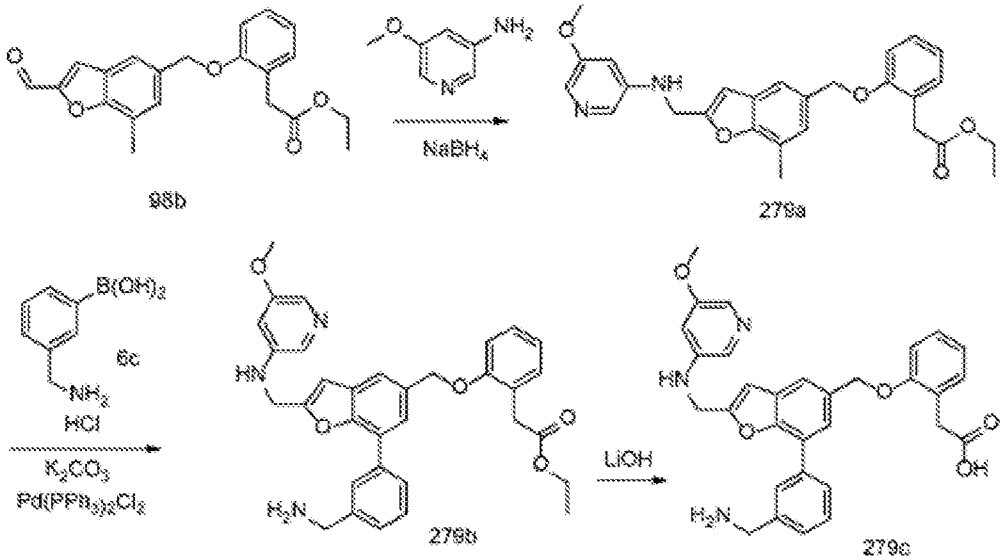
La o soluție agitată de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(278c)** (400 mg, 0,671 mmoli) în THF (10 mL) și etanol (2 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,895 mL, 2,69 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) pentru a da 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(278d)** (40 mg, 12% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 492,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (278e)

Compusul **278e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(278d)** (40 mg, 0,081 mmoli) în THF/MeOH (2,5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (6 mg, 0,244 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(278e)** (18 mg, 0,039 mmoli, 47,7% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,96 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 3H), 7,28-7,18 (m, 2H),

7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 - 4,71 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+): 464,20 (M+1), (ES-): 462,20 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +16,84 (c = 0,19, MeOH).

Schema 279 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (279c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (279a)

La o suspensie agitată de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (400 mg, 0,862 mmoli) în etanol (10 mL) s-a adăugat 5-metoxipiridin-3-amină (118 mg, 0,948 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 h. Reacția s-a încălzit la reflux timp de 30 min, s-a răcit la temperatura camerei, s-a adăugat borohidrură de sodiu (65,2 mg, 1,723 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 h. Reacția s-a concentrat în vid s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil (200 mL). Stratul de acetat de etil s-a spălat cu apă (2 x 25 mL), saramură (30 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(279a)** (290 mg, 59% randament) sub forma unui material gumos; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,67 - 6,56 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 573,1 (M+1).

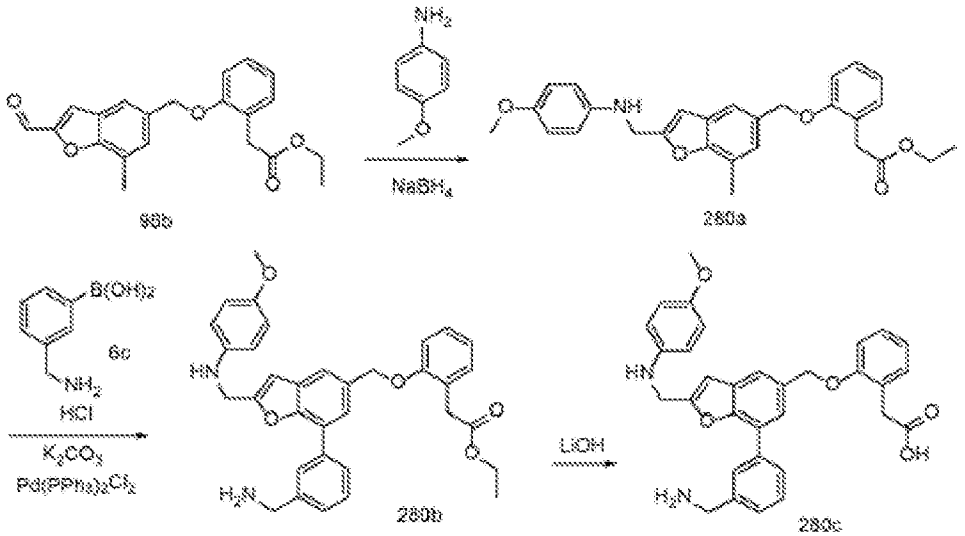
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (279b)

Compusul **279b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(279a)** (290 mg, 0,507 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (152 mg, 0,811 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (53,3 mg, 0,076 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (210 mg, 1,52 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) urmată de purificare prin cromatografie rapidă pe coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(279b)** (210 mg, 75% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (279c)

Compusul **279c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(279b)** (210 mg, 0,381 mmoli) în THF/MeOH (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (37 mg, 1,523 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(279c)** (155 mg, 78% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 5,6, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 6,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,93-6,85(m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 524,20 (M+1), (ES-): 522,2 (M-1).

Schema 280 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (280c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (280a)

Compusul **280a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (400 mg, 0,862 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând 4-metoxianilină (118 mg, 0,948 mmoli) și borohidrură de sodiu (130 mg, 3,45 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(280a)** (255 mg, 52% randament) sub forma unui solid brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 2H), 6,68 - 6,61 (m, 2H), 5,90 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (280b)

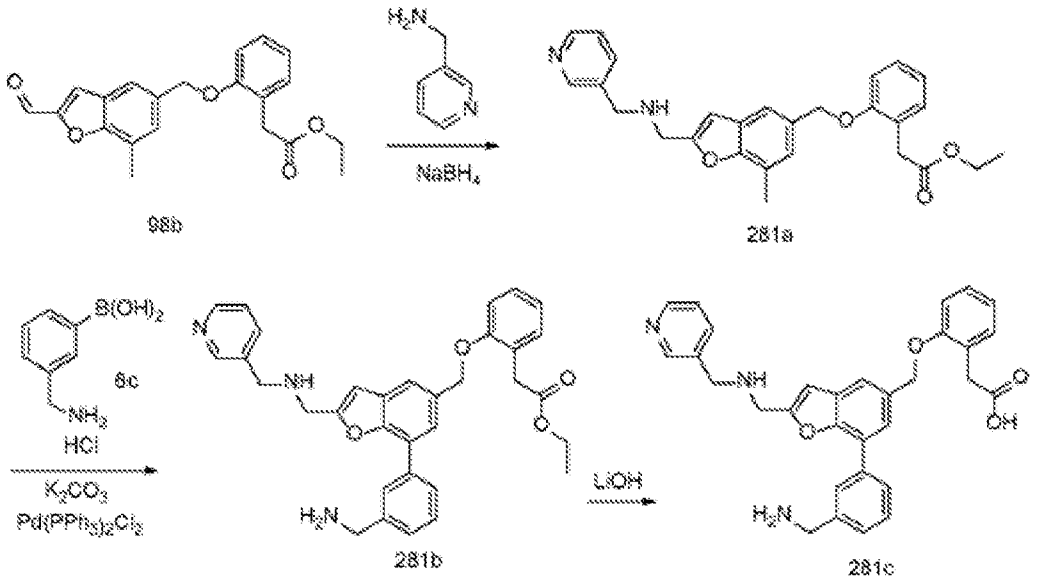
Compusul **280b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(280a)** (250 mg, 0,438 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (131 mg, 0,700 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (46,1 mg, 0,066 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (181 mg, 1,313 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(280b)** (155 mg, 64% randament) sub forma unei gume lipicioase incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7

Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 5,85 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 552,2 (M+1), 573,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (280c)

Compusul **280c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(280b)** (150 mg, 0,272 mmoli) în THF/MeOH (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (26 mg, 1,09 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(280c)** (110 mg, 77% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,33 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,76 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 523,20 (M+1), (ES-): 521,3 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{32}H_{30}N_2O_5$,1,75HCl,2H_2O; C, 61,75; H, 5,79; Cl, 9,97; N, 4,50; Găsit; C, 61,68; H, 5,48; Cl, 9,96; N, 4,62.

Schema 281 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (281c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (281a)

Compusul **281a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (400 mg, 0,862 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând piridin-3-ilmetanamină (102 mg, 0,948 mmoli) și borohidrură de sodiu (130 mg, 3,45 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(281a)** (190 mg, 40% randament) sub forma unui material lipicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 557,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (281b)

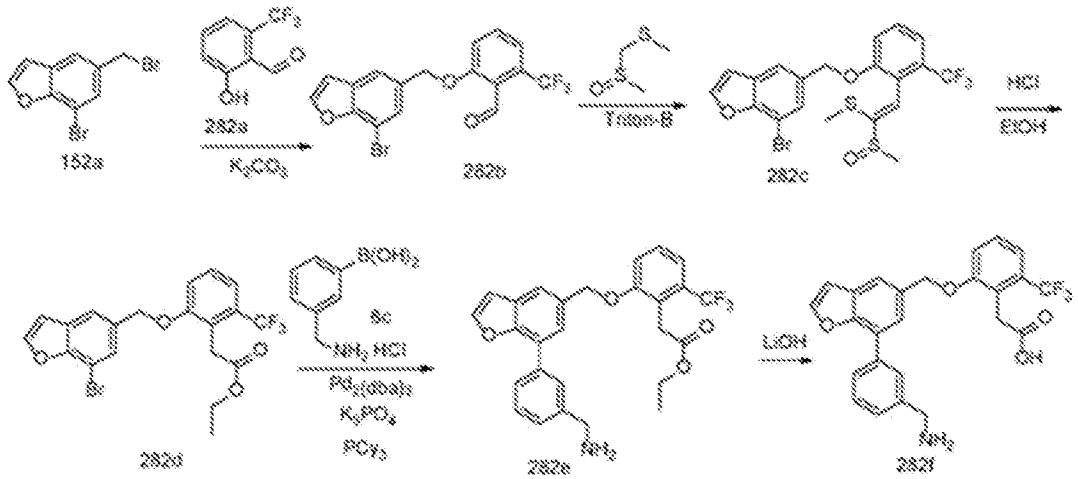
Compusul **281b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(281a)** (190 mg, 0,341 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (102 mg, 0,546

mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (36 mg, 0,051 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (142 mg, 1,024 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(281b)** (124 mg, 68% randament) sub forma unei gume lipicioase incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 536,2 (M+1), 558,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (281c)

Compusul **281c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(281b)** (120 mg, 0,224 mmoli) în THF/MeOH (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (22 mg, 0,896 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(281c)** (55 mg, 49% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 - 10,46 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (dt, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 508,20 (M+1), (ES-): 506,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{31}H_{29}N_3O_4$,3HCl$_3$,5H$_2$O: C, 54,75; H, 5,78; Cl, 15,64; N, 6,18; Găsit; C, 54,66; H, 5,50; Cl, 15,72; N, 6,09.

Schema 282 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetic (282f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehidă (282b)

Compusul **282b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (0,6613 g, 2,281 mmoli) utilizând 2-hidroxi-6-(trifluorometil)benzaldehidă **(282a)** (0,434 g, 2,281 mmoli), K_2CO_3 (0,946 g, 6,84 mmoli) în DMF (7,5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehidă (**282b**) (150 mg, 16% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran (282c)

Compusul **282c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehidă **(282b)** (145 mg, 0,363 mmoli) în THF (40 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (72,2 mg, 0,581 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,083 mL, 0,182 mmoli) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-100% în hexan) 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran **(282c)** (105 mg, 57% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -59,48.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil (282d)

Compusul **282d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran **(282c)** (100 mg, 0,198 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,247 mL, 0,989 mmoli) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu acetat de etil 0 la 100% și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(282d)** (37 mg, 41% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -59,01.

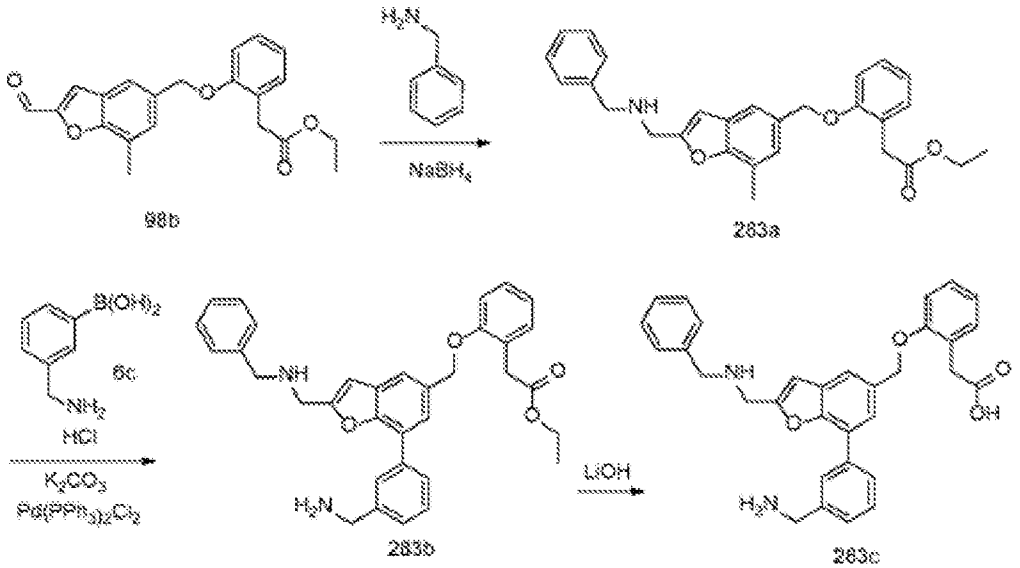
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil (282e)

Compusul **282e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil (**282d**) ((35 mg, 0,077 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (17,33 mg, 0,115 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 0,177 mL, 0,230 mmoli), triciclohexilfosfină (6,44 mg, 0,023 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 7,65 μmol) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 45 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (4 g), eluând 0 la 100% DMA80 în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(282e)** (22 mg, 59% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,78 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 7,25 (td, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 15,6, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -60,20. MS (ES+): 484,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetic (282f)

Compusul **282f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(282e)** (20 mg, 0,041 mmoli) în MeOH (1 mL), THF (1 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (4 mg, 0,165 mmoli) în apă (0,2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (15 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetic **(282f)** (11 mg, 58% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 5H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,91; MS (ES+): 456,1(M+1), (ES-): 454,1 (M-1).

Schema 283



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (283c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-((benzilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (283a)

Compusul **283a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (400 mg, 0,862 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând benzilamină (0,104 mL, 0,948 mmoli) și borohidrură de sodiu (65 mg, 1,723 mmoli) în etanol (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((2-((benzilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(283a)** (334 mg, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 556,1 (M+1), 578,00 M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (283b)

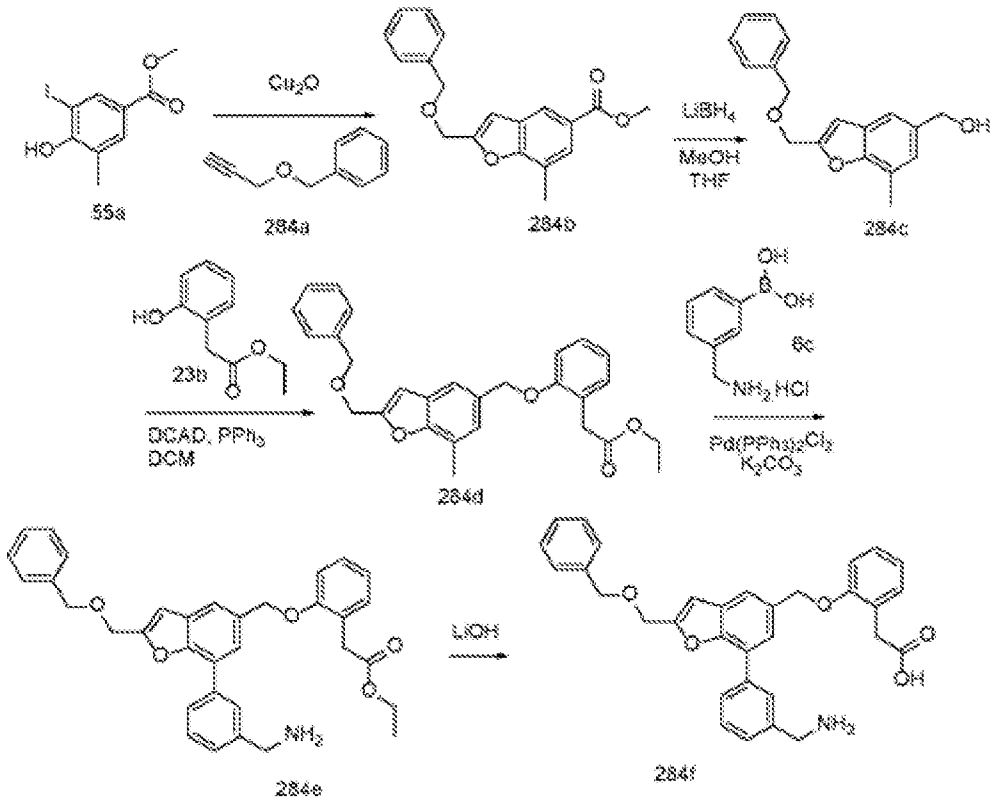
Compusul **283b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-((benzilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**283a**) (322 mg, 0,580 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (174 mg, 0,928 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (61,0 mg, 0,087 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (240 mg, 1,739 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(283b)** (210 mg, 68% randament) sub forma unei gume lipicioase incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535,3 (M+1), (ES-): 557,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (283c)

Compusul **283c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(283b)** (200 mg, 0,374 mmoli) în THF/MeOH (10:4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (36 mg, 1,496 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**283c**) (145 mg, 77% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H),

10,07 (s, 2H), 8,51 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 507,20 (M+1), (ES-): 505,30 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{32}H_{30}N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 62,44; H, 5,90; Cl, 11,52; N, 4,55; Găsit: C, 62,61; H, 5,70; Cl, 11,25; N, 4,60.

Schema 284 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (284f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil (284b)

Compusul **284b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (2 g, 4,95 mmoli) în piridină (8 mL) utilizând ((prop-2-in-1-iloxi)metil)benzen **(284a)** (0,724 mmoli, 4,95 mmoli), oxid de cupru(I) (0,354 g, 2,476 mmoli) și încălzind la 50 °C timp de 18 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(284b)** (1,481 g, 71% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (284c)

Compusul **284c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilat de metil **(284b)** (1 g, 2,368 mmoli) în THF (20 mL) utilizând $LiBH_4$ (2,072 mL, 8,29 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (0,335 mL, 8,29 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24g), eluând cu EtOAc în hexan] (2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(284c)** (900 mg, 96% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 5,28 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,65 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 (dt, J = 5,9, 0,7 Hz, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (284d)

Compusul **284d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol **(284c)** (600 mg, 1,522 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând

trifenilfosfină (479 mg, 1,826 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (274 mg, 1,522 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 754 mg, 2,055 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(284d)** (358 mg, 42% randament) sub forma unui sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 7H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 579,0 (M+Na).

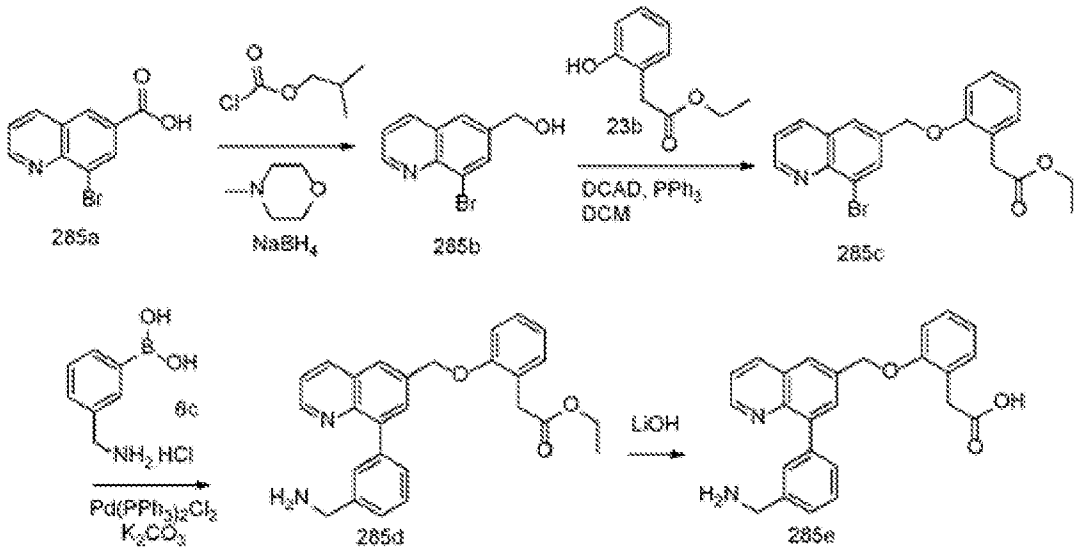
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (284e)

Compusul **284e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-((benziloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(284d)** (350 mg, 0,629 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (118 mg, 0,629 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (261 mg, 1,887 mmoli) în apă (2 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (66 mg, 0,094 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 12h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(284e)** (185 mg, 55% randament) sub forma unui material lipicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,27 -7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 536,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (284f)

Compusul **284f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(284e)** (180 mg, 0,336 mmoli) în MeOH/THF (2/10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (24 mg, 1,008 mmoli) în apă (2,0 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [EZ-PREP, coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benziloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(284f)** (29 mg, 17% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,02 (m, 3H), 7,94 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+) 508,20 (M+1), (ES-) 506,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{32}H_{29}NO_5$,1,2HCl,1,5H_2O: C, C, 66,45; H, 5,79; Cl, 7,36; N, 2,42; Găsit, C, 66,80; H, 5,76; Cl, 7,00; N, 2,46.

Schema 285 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetic (285e)

Etapa 1: Prepararea de (8-bromochinolin-6-il)metanol (285b)

Compusul **285b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 8-bromochinolin-6-carboxilic **(285a)** (1 g, 3,97 mmoli; CAS#791632-21-8) utilizând N-metilmorfolină (0,523 mL, 4,76 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (0,625 mL, 4,76 mmoli) și $NaBH_4$ (0,450 g, 11,90 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare (8-bromochinolin-6-il)metanol **(285b)** (660 mg, 70% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H); MS (ES+): 240,0, 238,0 (M, M+2).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((8-bromochinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (285c)

Compusul **285c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (8-bromochinolin-6-il)metanol **(285b)** (650 mg, 2,73 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (859 mg, 3,28 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (541 mg, 3,0 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1353 mg, 3,69 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((8-bromochinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(285c)** (690 mg, 63% randament) sub forma unui sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

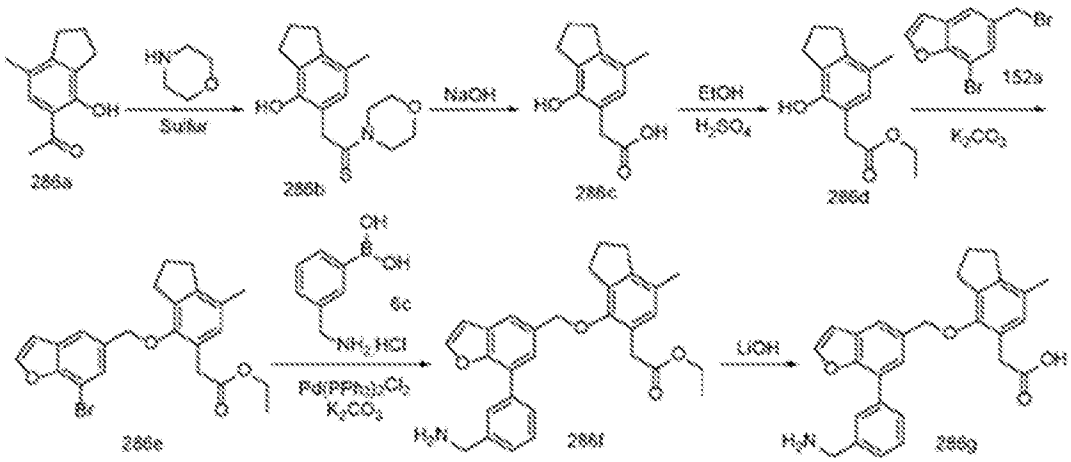
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (285d)

Compusul **285d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((8-bromochinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(285c)** (680 mg, 1,699 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (509 mg, 2,72 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (179 mg, 0,255 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 8 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(285d)** (290 mg, 40% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,53-8,42 (m, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 427 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetic (285e)

Compusul **285e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(285d)** (280 mg, 0,656 mmoli) în MeOH/THF (3/10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (63 mg, 2,63 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [EZ-PREP, coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)chinolin-6-il)metoxi)fenil)acetic **(285e)** (5 mg, 2% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,25 (dh, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,12 (q, J = 6,0, 5,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 399,10 (M+1), (ES-): 397,20 (M-1).

Schema 286 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic (286g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-morfolinoetantionă (286b)

Compusul **286b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 265 din 1-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1-onă **(286a)** (1 g, 5,26 mmoli; CAS#175136-13-7) în N-metil-2-pirolidinonă (3 mL) utilizând pulbere de sulf (0,337 g, 10,51 mmoli), morfolină (0,907 mL, 10,51 mmoli) și încălzind la 130 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-morfolinoetantionă **(286b)** (1,15 g, 75% randament) sub forma unui solid de culoare bubalină; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,74 - 3,59 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 2H); MS (ES+): 292,1 (M+1), 314,1 (M+Na), (ES-): 290,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic (286c)

Compusul **286c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 265 din 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-morfolinoetantionă **(286b)** (1,14 g, 3,91 mmoli) în etanol (20 mL) și apă (5 mL) utilizând hidroxid de sodiu (0,806 g, 20,15 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic **(286c)** (704 mg, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,74 (dt, J = 18,2, 7,4 Hz, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H); MS (ES+): 207,1 (M+1), 229,1 (M+Na), (ES-): 205,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil (286d)

Compusul **286d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 265 din acid 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic **(286c)** (700 mg, 3,39 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând acid sulfuric (0,208 mL, 3,90 mmoli) și încălzind la reflux timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286d)** (685 mg, 86% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 6,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 234,1 (M+1), 257,1 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil (286e)

Compusul **286e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (842 mg, 2,90 mmoli) utilizând 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286d)** (680 mg, 2,90 mmoli), K_2CO_3 (1203 mg, 8,71 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (SiO_2, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286e)** (700 mg, 54% randament) sub forma unei spume albe; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,4

Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H);); MS (ES+): 443,1, 445,1 (M, M+2), 465,0, 467,0(M+Na).

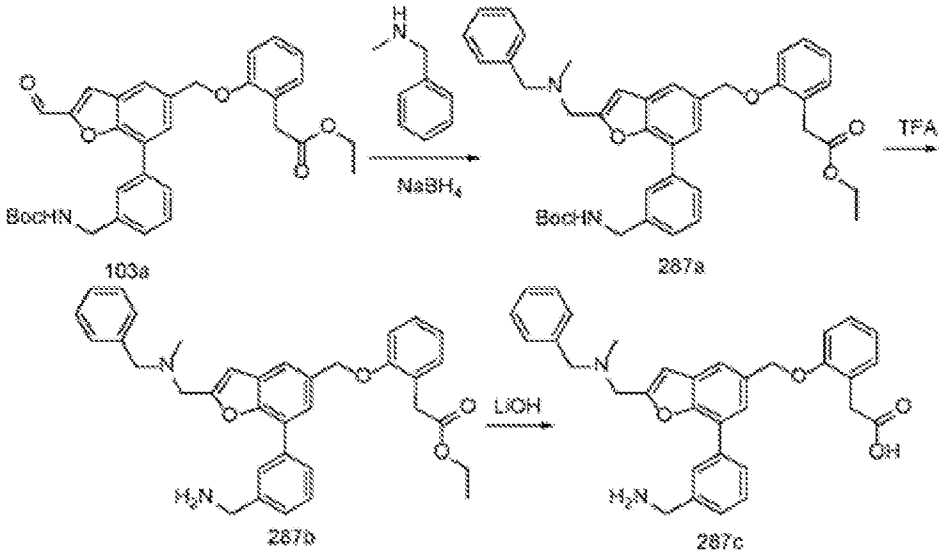
Etapa 5: Prepararea de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil (286f)

Compusul **286f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286e)** (690 mg, 1,556 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (467 mg, 2,490 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (164 mg, 0,233 mmoli), carbonat de potasiu (645 mg, 4,67 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 8 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286f)** (590 mg, 81% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (tt, J = 3,3, 1,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 470,2 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic (286g)

Compusul **286g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetat de etil **(286f)** (583 mg, 1,242 mmoli) în MeOH (3 mL), THF (15 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (119 mg, 4,97 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetic **(286g)** (320 mg, 58% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,99 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 2H); MS (ES+): 442,02 (M+1), (ES-): 440,2 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{28}H_{27}NO_4HCl,075H_2O$: C, 68,43; H, 6,05; Cl, 7,21; N, 2,85; Găsit C, 68,54; H, 6,11; Cl, 7,21; N, 2,84.

Schema 287 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (287c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-((benzil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (287a)

Compusul **287a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103a)** (500 mg, 0,920 mmoli) în THF (20 mL) utilizând N-metil-1-fenilmetanamină (139 mg, 1,150

mmoli) şi borohidrură de sodiu (87 mg, 2,299 mmoli) în etanol (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((2-((benzil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(287a)** (330 mg, 55% randament) sub forma unui sirop brun deschis; MS (ES+): 649,3 (M+1).

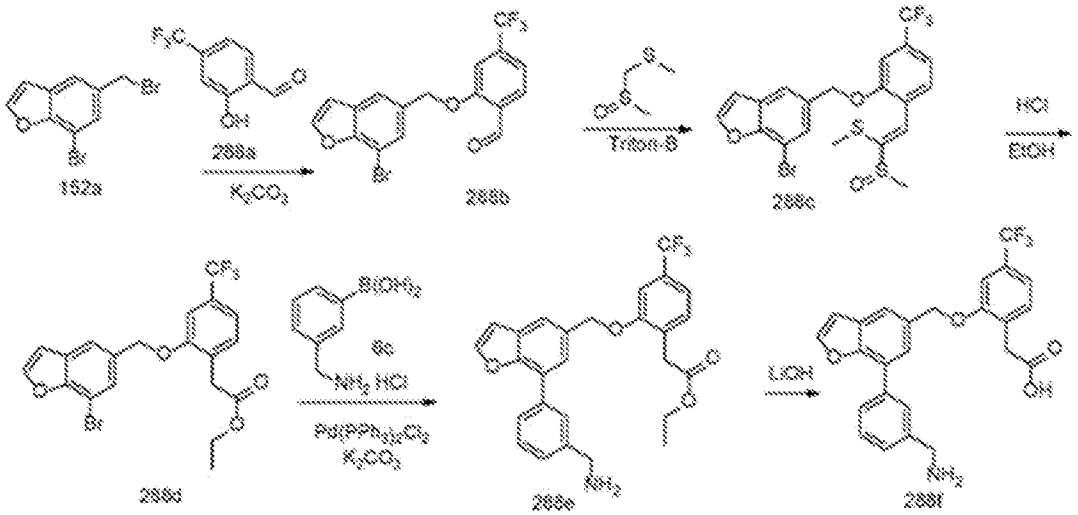
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (287b)

Compusul **287b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-((benzil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(287a)** (330 mg, 0,509 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,392 mL, 5,09 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(287b)** (337 mg, 100% randament) sub forma unui sirop brun. MS (ES+): 549,2 (M+1)

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (287c)

Compusul **287c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(287b)** (337 mg, 0,509 mmoli) în THF/MeOH (10:2 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (49 mg, 2,034 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benzil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(287c)** (174 mg, 66% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (ddd, J = 5,7, 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (h, J = 1,9 Hz, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 - 4,29 (m, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (ES+): 521,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{33}H_{32}N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 62,96; H, 6,08; Cl, 11,26; N, 4,45; Găsit; C, 62,59; H, 5,74; Cl, 11,27; N, 4,31.

Schema 288 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetic (288f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehidă (288b)

Compusul **288b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,525 g, 5,26 mmoli) utilizând 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehidă **(288a)** (1 g, 5,26 mmoli), K_2CO_3 (2,181 g, 15,78 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehidă **(288b)** (2,1 g, 100% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,87

(d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61,74 (d, J = 4,8 Hz).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran (288c)

Compusul **288c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehidă **(288b)** (2 g, 5,01 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,996 g, 8,02 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 1,139 mL, 2,505 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran **(288c)** (1,35 g, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil (288d)

Compusul **288d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofuran **(288c)** (1,34 g, 2,65 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 1,326 mL, 5,30 mmoli) și încălzind la reflux timp de 15 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(288d)** (961 mg, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,77; MS (ES+): 480,9 (M+Na).

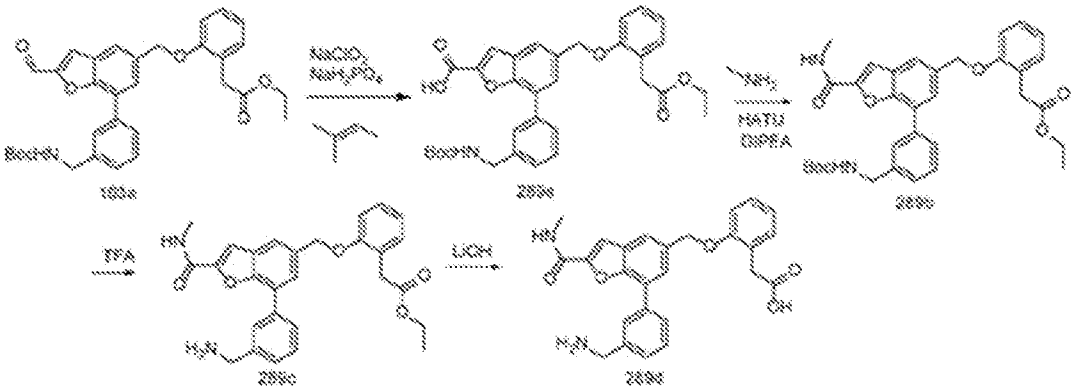
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil (288e)

Compusul **288e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(288d)** (0,95 g, 2,078 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,623 g, 3,32 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,219 g, 0,312 mmoli), carbonat de potasiu (0,861 g, 6,23 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 12 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(288e)** (910 mg, 91% randament) sub forma unui sirop incolor; MS (ES+): 484-2 (M+1)

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetic (288f)

Compusul **288f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetat de etil **(288e)** (910 mg, 1,882 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (180 mg, 7,53 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetic **(288f)** (450 mg, 53% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb gălbui; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,72; MS (ES+): 456,10 (M+1); analiza a calculat pentru MF: $C_{25}H_{20}F_3NO_4.HCl,0,75H_2O$; C, 59,41; H, 4,49; Cl, 7,01; N, 2,77; Găsit; C, 59,20; H, 4,54; Cl, 6,94; N, 2,75.

Schema 289 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (289d)

Etapa 1: Prepararea de acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxilic (289a)

La o soluție de 2-(2-((7-(3-((terț-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103 a)** (1,5 g, 2,76 mmoli) în acetonitril (10 mL) și *t*-BuOH (60 mL) s-a adăugat apă (5 mL), dihidrogen fosfat de sodiu (0,662 g, 5,52 mmoli) și 2-metil-2-butenă (2,92 mL, 27,6 mmoli). Amestecul de reacție s-a răcit cu baie de apă rece gheață și s-a adăugat clorit de sodiu (1,560 g, 13,80 mmoli) în apă (5 mL) și s-a agitat la rece timp de 1h. Amestecul de reacție s-a diluat cu saramură (50 mL) și acetat de etil (200 mL). Șlamul s-a filtrat prin Celite și straturile s-au separat. Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 150 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (2 x 60 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxilic **(289a)** (650 mg, 42% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 582,2 (M+Na), (ES-): 558,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (289b)

Compusul **288b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxilic **(289a)** (200 mg, 0,357 mmoli) și metanamină (14 mg, 0,447 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (204 mg, 0,536 mmoli) și DIPEA (0,249 mL, 1,430 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu 0 la 100% EtOAc/MeOH = 9:1 în hexan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(289b)** (148 mg, 72% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 14,7, 6,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 2,1 Hz, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 595,3 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (289c)

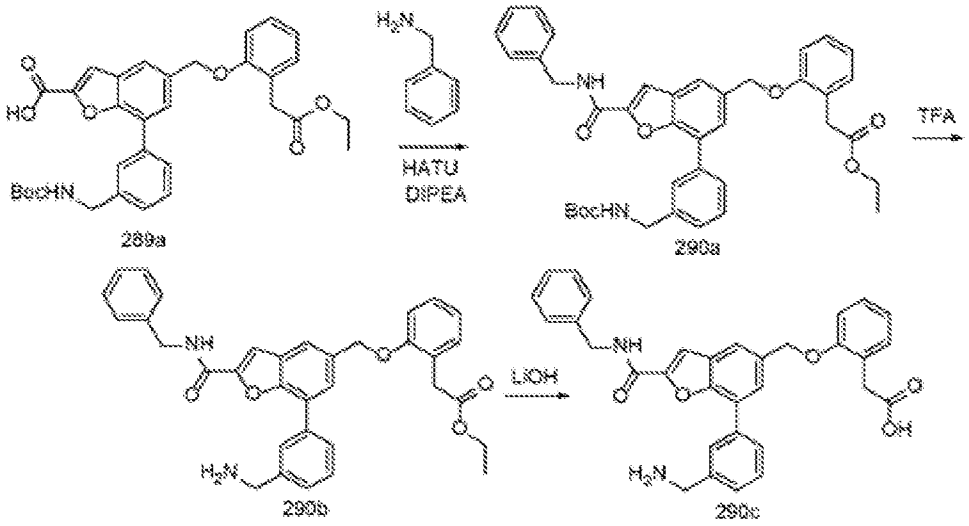
Compusul **289c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(289b)** (148 mg, 0,258 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,199 mL, 2,58 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(289c)** (152 mg) sub forma unui sirop brun; MS (ES+): 473,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (289d)

Compusul **289d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(289c)** (152 mg, 0,259 mmoli) în THF/MeOH (10:2 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (25 mg, 1,037 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(289d)** (52 mg, 45% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8

Hz, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,17 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H); MS (ES+): 445,20 (M+1), (ES-): 443,10 (M-1).

Schema 290 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (290c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(benzilcarbamoil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (290a)

Compusul **290a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxilic **(289a)** (200 mg, 0,357 mmoli) și fenilmetanamină (47,9 mg, 0,447 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (204 mg, 0,536 mmoli) și DIPEA (0,249 mL, 1,430 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu 0 la 100% EtOAc/MeOH = 9:1 în hexan) 2-(2-((2-(benzilcarbamoil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(290a)** (520 mg) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,86 - 7,76 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,38 (d, J = 3,6 Hz, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (290b)

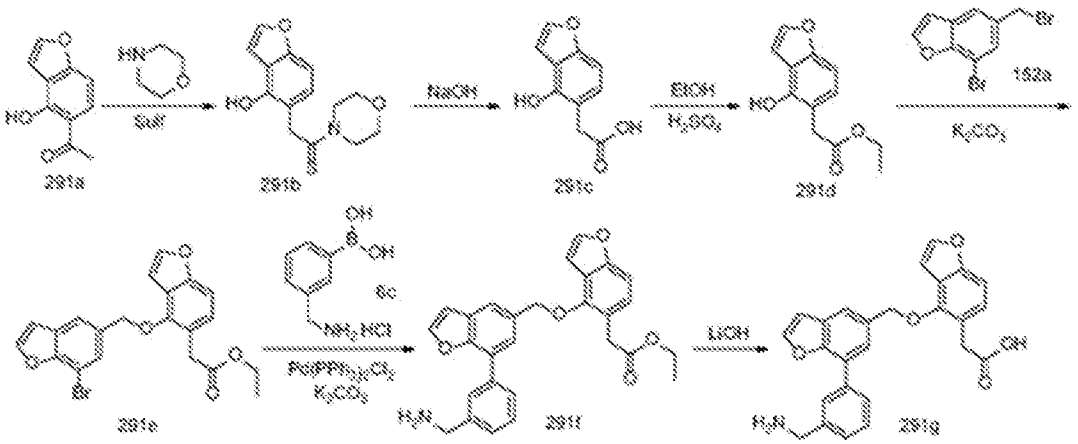
Compusul **290b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(benzilcarbamoil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(290a)** (520 g, 802 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (618 mL, 8,015 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(290b)** (531 g) sub forma unui sirop brun; MS (ES+): 549,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (290c)

Compusul **290c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(290b)** (531 mg, 0,801 mmoli) în THF/MeOH (10:3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (77 mg, 3,21 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 100 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(290c)** (110 mg, 26% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,18 (m,

3H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 521,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1).

Schema 291 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic (291g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetantionă (291b)

Compusul **291b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 265 din 1-(4-hidroxibenzofuran-5-il)etanonă **(291a)** [(1 g, 5,68 mmoli; CAS#69722-46-9; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Satyavani, Susarla R. și colab.; în Medicinal Chemistry Research, 24(2), 842-850; 2015)] în N-metil-2-pirolidinonă (3 mL) utilizând pulbere de sulf (0,364 g, 11,35 mmoli), morfolină (0,979 mL, 11,35 mmoli) și încălzind la 130 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetantionă **(291b)** (1,85 g) sub formă de solid de culoare bubalină; MS (ES+): 278,0 (M+1), 276,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetic (291c)

Compusul **291c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 265 din 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetantionă **(291b)** (1,85 g, 6,67 mmoli) în etanol (50 mL) și apă (10 mL) utilizând hidroxid de sodiu (1,467 g, 36,7 mmoli) și încălzind la reflux timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetic **(291c)** (1,2 g, 94% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES-): 190,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetat de etil (291d)

Compusul **291d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 265 din acid 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetic **(291c)** (1,18 g, 6,14 mmoli) în etanol (25 mL) utilizând acid sulfuric (0,393 mL, 7,37 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetat de etil **(291d)** (285 mg, 21% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 243,0 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil (291e)

Compusul **291e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (424 mg, 1,462 mmoli) utilizând 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetat de etil **(291d)** (280 mg, 1,271 mmoli), K_2CO_3 (527 mg, 3,81 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(291e)** (407 mg, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil (291f)

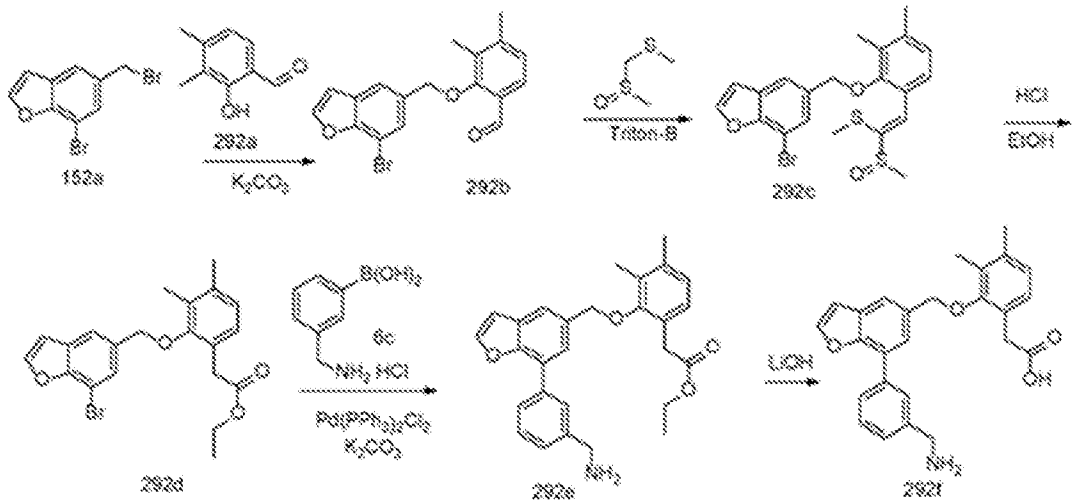
Compusul **291f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(291e)** (395 mg, 0,920 mmoli) în dioxan

(15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (276 mg, 1,472 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (97 mg, 0,138 mmoli), carbonat de potasiu (382 mg, 2,76 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 12 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(291f)** (322 mg, 77% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,2 (M+1), 478,1 (M+Na).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic (291g)

Compusul **291g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(291f)** (315 mg, 0,692 mmoli) în MeOH (3 mL), THF (15 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (66 mg, 2,77 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic **(291g)** (124 mg, 42% randament) ca sare clorhidrat sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 428,20 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl,2H_2O: C, 62,46; H, 5,24; Cl, 7,09; N, 2,80; Găsit: C, 62,60; H, 5,00; Cl, 7,38; N, 2,81.

Schema 292 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (292f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehidă (292b)

Compusul **292b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,931 g, 6,66 mmoli) utilizând 2-hidroxi-3,4-dimetilbenzaldehidă **(292a)** (1 g, 6,66 mmoli), K_2CO_3 (2,76 g, 19,98 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehidă **(292b)** (2,31 g, 97% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (292c)

Compusul **292c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehidă **(292b)** (2,3 g, 6,40 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (1,273 g, 10,24 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 1,455 mL, 3,20 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(292c)** (2,24 g, 75% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+): 465,00, 467,00 (M, M+2).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil (292d)

Compusul **292d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(292c)** (2,2 g, 4,73 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 2,363 mL, 9,45 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292d)** (645 mg, 33% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,88 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,00, 419,00 (M, M+2).

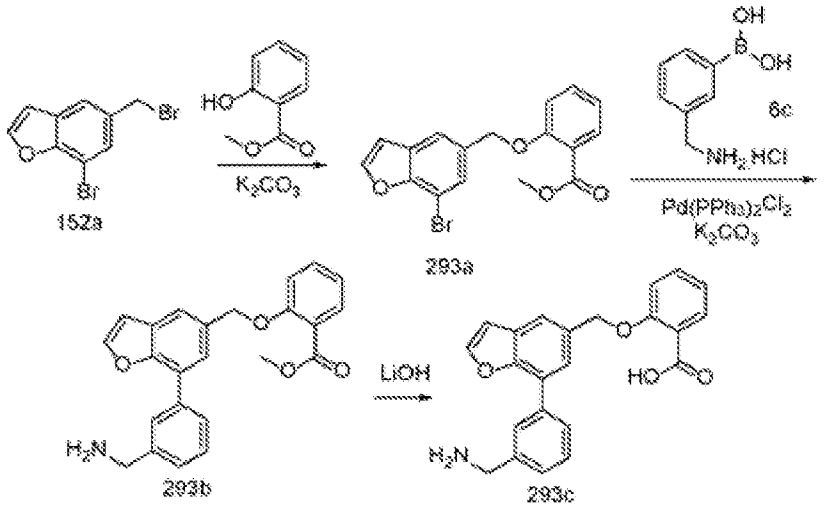
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil (292e)

Compusul **292e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292d)** (635 mg, 1,522 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (456 mg, 2,435 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (160 mg, 0,228 mmoli), carbonat de potasiu (631 mg, 4,57 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292e)** (450 mg, 67% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (292f)

Compusul **292f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292e)** (420 mg, 0,947 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (91 mg, 3,79 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic **(292f)** (295 mg, 75% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+): 416,10 (M+1), (ES-): 414,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 68,42; H, 5,85; Cl, 7,77; N, 3,07; Găsit: C, 68,23; H, 5,84; Cl, 7,90; N, 3,24.

Schema 293 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoic (293c)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil (293a)

Compusul **293a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (0,953 g, 3,29 mmoli) utilizând 2-hidroxibenzoat de metil (0,5 g, 3,29 mmoli), K_2CO_3 (1,363 g, 9,86 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil **(293a)** (979 mg, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

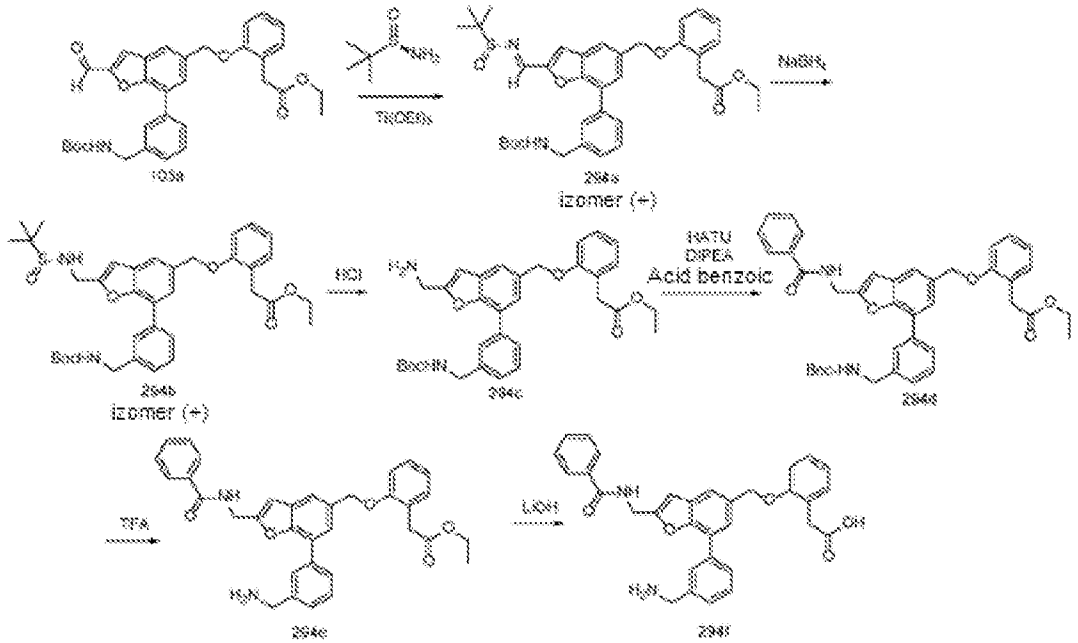
Etapa 2: Prepararea de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil (293b)

Compusul **293b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil **(293a)** (945 mg, 2,62 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (785 mg, 4,19 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (275 mg, 0,392 mmoli), carbonat de potasiu (1085 mg, 7,85 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil **(293b)** (750 mg, 74% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 1,8, 0,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 4H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MS (ES+): 388,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoic (293c)

Compusul **293c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoat de metil **(293b)** (750 mg, 1,936 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (10 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (185 mg, 7,74 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoic **(293c)** (540 mg, 75% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 4H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H); MS (ES+): 374,10 (M+1), (ES-): 372,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{19}NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 66,67; H, 4,99; Cl, 8,56; N, 3,38; Găsit: C, 66,96; H,4,96; Cl, 8,47; N, 3,38.

Schema 294 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (294f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,E)-etil (294a)

Compusul **294a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(103a)** (2,00 g, 3,68 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL) utilizând (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (0,557 g, 4,60 mmoli), tetraetoxititan (1,543 mL, 7,36 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 35%)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,E)-etil **(294a)** (2,24 g, 96% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,57 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +112,50 (c = 0,72, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((I, 1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R)-etil (294b)

Compusul **294b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,E)-etil **(294a)** (1,78 g, 2,75 mmoli) în tetrahidrofuran (25 mL) și metanol (10 mL) utilizând borohidrură de sodiu (0,312 g, 8,26 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 40 g, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani (0 la 100%)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R)-etil **(294b)** (1,45 g, 81% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 3H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-6,81 (m, 2H), 5,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 671,3 (M+Na); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +4,0 (c = 0,10, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (294c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R)-etil **(294b)** (1,45 g, 2,235 mmoli) în tetrahidrofuran (100 mL) s-a adăugat HCl soluție 3 N în apă (0,745 mL, 2,235 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 min. Reacția s-a stins prin adiția de soluție saturată de

bicarbonat de sodiu soluție. Stratul de THF s-a separat, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g) pentru a da 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**294c**) (1,217 g, 100% randament) sub forma unui sirop brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 567,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (294d)

Compusul **294d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294c)** (250 mg, 0,459 mmoli) și acid benzoic (84 mg, 0,689 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (262 mg, 0,689 mmoli) și DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu 0 la 100% EtOAc în hexan) 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294d)** (174 mg, 58% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 5H), 7,32 - 7,16 (m, 4H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

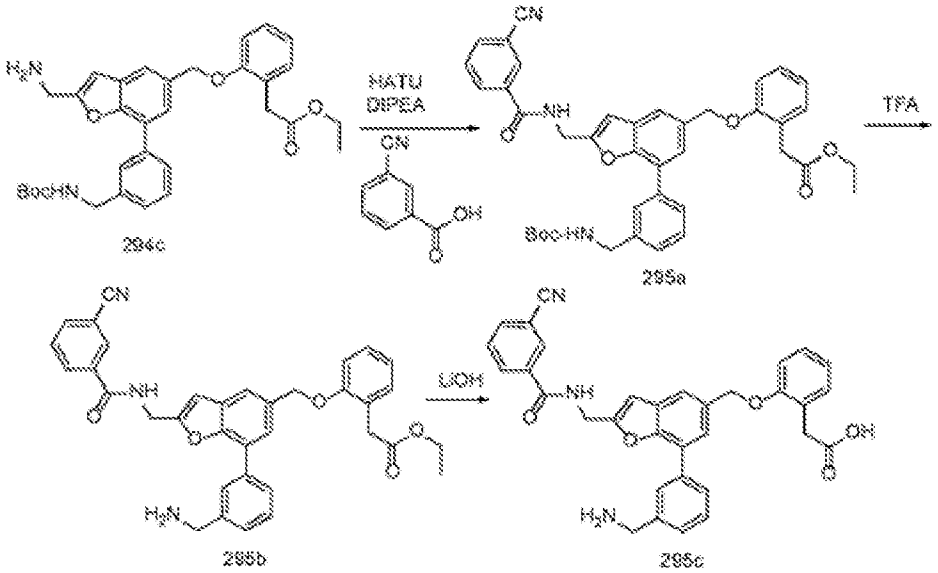
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (294e)

Compusul **294e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294d)** (175 mg, 0,270 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,208 mL, 2,70 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294e)** (148 mg) sub forma unui sirop brun deschis. MS (ES+): 549,2 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (294f)

Compusul **294f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294e)** (148 mg, 0,270 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (15 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (26 mg, 1,079 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(294f)** (25 mg, 18% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 6,7, 1,6 Hz, 3H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 522,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1).

Schema 295 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (295c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (295a)

Compusul **295a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294c)** (250 mg, 0,459 mmoli) și acid 3-cianobenzoic (101 mg, 0,689 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (262 mg, 0,689 mmoli) și DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(295a)** (243 mg, 79% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 3H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 574,2 (M+1 -100).

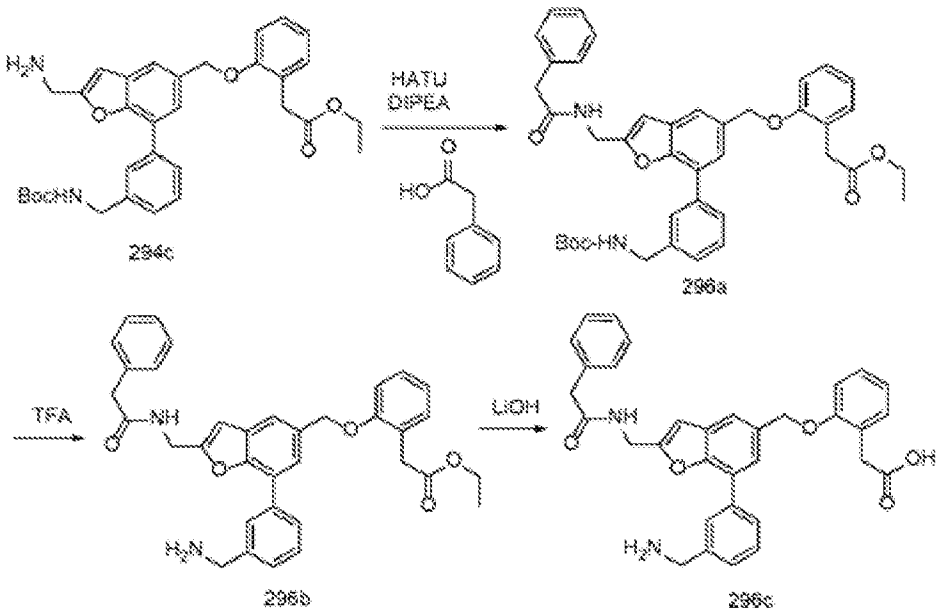
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (295b)

Compusul **295b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(295a)** (240 mg, 0,356 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,326 mL, 4,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(295b)** (204 mg) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 574,2 (M+1), (ES-): 572,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (295c)

Compusul **295c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(295b)** (204 mg, 0,356 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (15 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (34 mg, 1,423 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(295c)** (30 mg, 16% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 546,20 (M+1), (ES-): 544,20 (M-1).

Schema 296 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (296c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (296a)

Compusul **296a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294c)** (250 mg, 0,459 mmoli) și acid 2-fenilacetic (94 mg, 0,689 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (262 mg, 0,689 mmoli) și DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(296a)** (300 mg, 99% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,17 (m, 8H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 585,2 (M-100+Na).

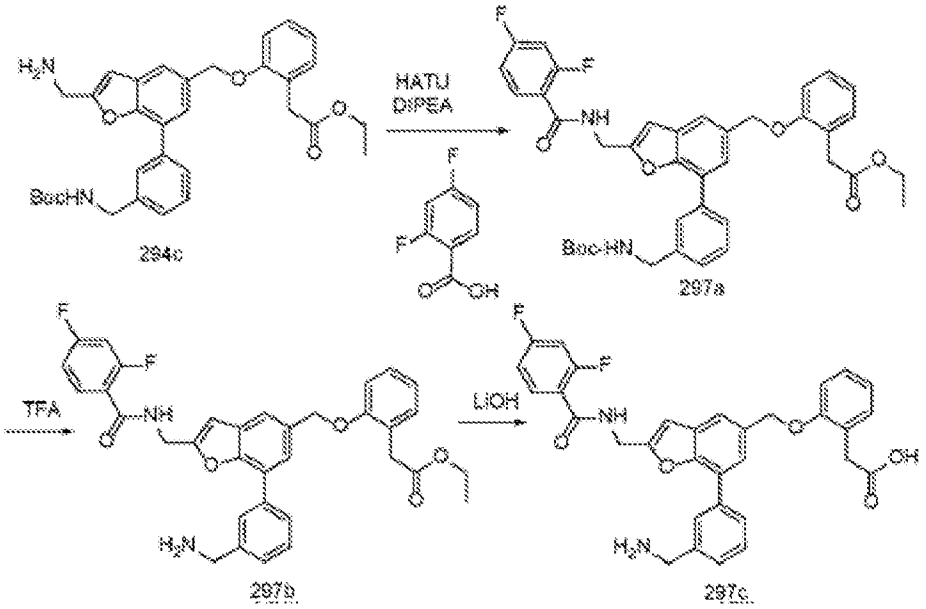
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (296b)

Compusul **296b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(296a)** (245 mg, 0,370 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,285 mL, 3,70 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(296b)** (200 mg) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 563,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (296c)

Compusul **296c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(296b)** (200 mg, 0,355 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (15 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (34 mg, 1,423 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(296c)** (70 mg, 37% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 535,20 (M+1), (ES-): 533,20 (M-1).

Schema 297 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (297c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (297a)

Compusul **297a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(294c)** (250 mg, 0,459 mmoli) și acid 2,4-difluorobenzoic (109 mg, 0,689 mmoli) în DMF (3 mL) utilizând HATU (262 mg, 0,689 mmoli) și DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(297a)** (312 mg, 99% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 9,0, 7,0 Hz, 3H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,14 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -106,29 (d, J = 9,3 Hz), -109,33 (d, J = 9,3 Hz).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (297b)

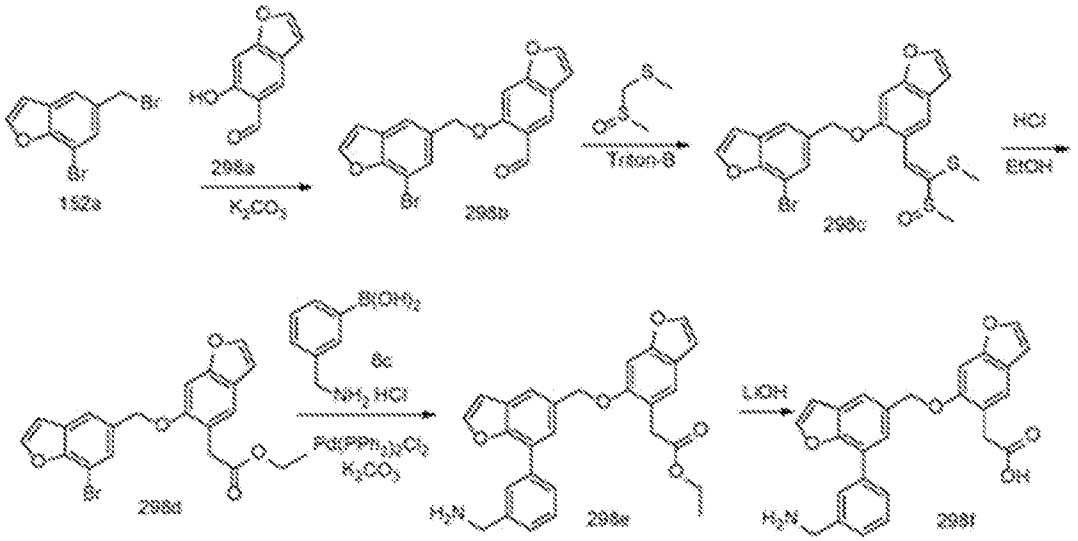
Compusul **297b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(297a)** (305 mg, 0,445 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,343 mL, 4,45 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(297b)** (260 mg) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 585,2 (M+1), (ES-): 583,2 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (297c)

Compusul **297c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(297b)** (148 mg, 0,253 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (15 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (24 mg, 1,013 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(297c)** (15 mg, 11% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13-9,01 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 -

6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -106,16 (d, J = 10,2 Hz), - 109,33; MS (ES+): 557,20 (M+1), (ES-): 555,20 (M-1).

Schema 298 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic (298f)

Etapa 1: Prepararea de 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehidă (298b)

Compusul **298b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,413 g, 4,87 mmoli) utilizând 6-hidroxibenzofuran-5-carbaldehidă **(298a)** (790 mg, 4,87 mmoli; CAS#20073-22-7; Preparat în conformitate cu procedeul expus de către Sairam, Mudulkar și colab.; în Tetrahedron Letters, 56(11), 1338-1343; 2015), K_2CO_3 (2,021 g, 14,62 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehidă **(298b)** (1,73 g, 96% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofuran (298c)

Compusul **298c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehidă **(298b)** (1,70 g, 4,58 mmoli) în THF (40 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,910 g, 7,33 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 1,041 mL, 2,290 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofuran **(298c)** (1,78 g, 81% randament) sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil (298d)

Compusul **298d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofuran **(298c)** (1,7 g, 3,56 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 3,56 mL, 14,24 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(298d)** (1,06 g, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

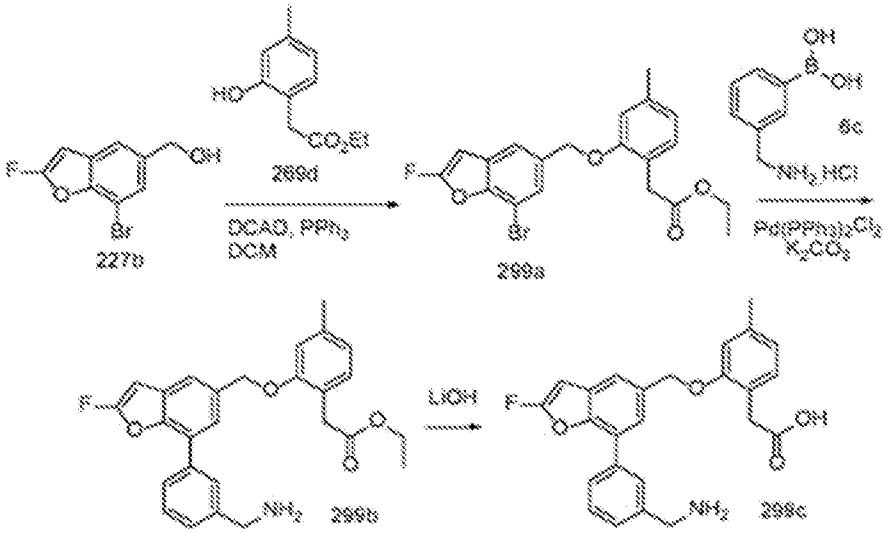
Etapa 4: Prepararea de 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil (298e)

Compusul **298e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(298d)** (475 mg, 1,107 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (259 mg, 1,383 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (117 mg, 0,166 mmoli), carbonat de potasiu (459 mg, 3,32 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 12 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil (298e) (450 mg, 89% randament) sub forma unui material lipicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (tt, J = 3,6, 1,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,1 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic (298f)

Compusul **298f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetat de etil **(298e)** (450 mg, 0,988 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (95 mg, 3,95 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (150g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetic **(298f)** (250 mg, 59% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES+): 428,10 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}NO_5.HCl.H_2O$: C, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; Găsit: C, 65,00; H, 4,91; Cl, 7,40; N, 3,01.

Schema 299 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (299c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (299a)

Compusul **299a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (600 mg, 2,449 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (771 mg, 2,94 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (523 mg, 2,69 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1214 mg, 3,31 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil

(299a) (425 mg, 1,009 mmoli, 41,2% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,46; MS (ES+): 421,00, 423,00 (M, M+2).

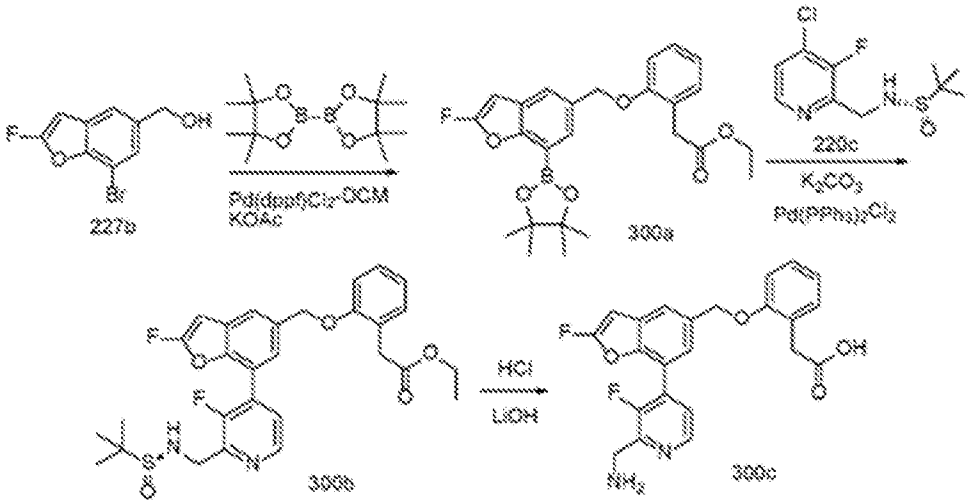
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (299b)

Compusul **299b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(299a)** (412 mg, 0,978 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (211 mg, 1,125 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (406 mg, 2,93 mmoli) în apă (2 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (103 mg, 0,147 mmoli) și încălzind la 100 °C pentru 7 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(299b)** (245 mg, 56% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-111,74; MS (ES+): 448,2 (M+1), (ES-): 446,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (299c)

Compusul **299c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(299b)** (230 mg, 0,514 mmoli) în MeOH/THF (2/10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (49 mg, 2,056 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (coloană C-18, 150 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(299c)** (160 mg, 74% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,57; MS (ES+): 420,10 (M+1), (ES-): 418,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl.H_2O: C, 63,36; H, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; Găsit; C, 63,79; H, 5,57; Cl, 7,04; N, 3,03.

Schema 300 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (300c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (300a)

Compusul **300a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (1,00 g, 2,456 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor

(0,935 g, 3,68 mmoli), acetat de potasiu (0,723 g, 7,37 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2 -DCM (0,201 g, 0,246 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-20%] 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(300a)** (910 mg, 82% randament) sub forma unui ulei brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,69.

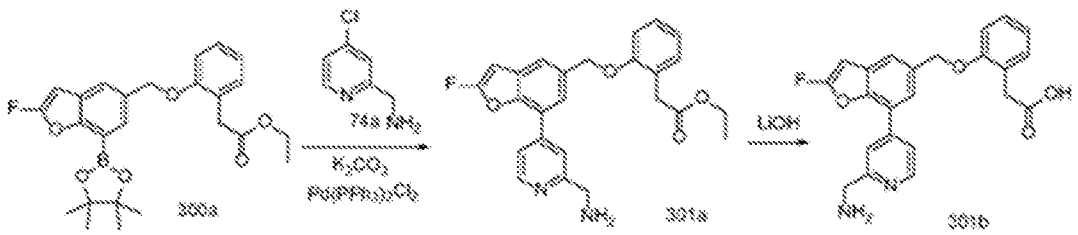
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (300b)

Compusul **300b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(300a)** (450 mg, 0,991 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (315 mg, 1,189 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (104 mg, 0,149 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (411 mg, 2,97 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(300b)** (410 mg, 73,6%) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,33, -127,78; MS (ES+): 557,2 (M+1), 580,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (300c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(300b)** (400 mg, 0,719 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat HCl 4 M în 1-4-dioxan (0,359 mL, 1,437 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat la sec. Reziduul s-a dizolvat în tetrahidrofuran (10 mL), acetonitril (2 mL), apă (2 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (86 mg, 3,59 mmoli) și s-a continuat agitarea la temperatura camerei timp de 48 h. Reacția s-a concentrat, s-a diluat cu apă (5 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a colectat prin filtrare și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (coloană C-18, 150 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(300c)** (125 mg, 41,0% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 4H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,17, -128,47; MS (ES+): 425,10 (M+1), (ES-): 423,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 55,58; H, 4,51; Cl, 8,92; N, 5,64; Găsit: C, 55,62; H, 4,49; Cl, 8,83; N, 5,69.

Schema 301 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (301b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (301a)

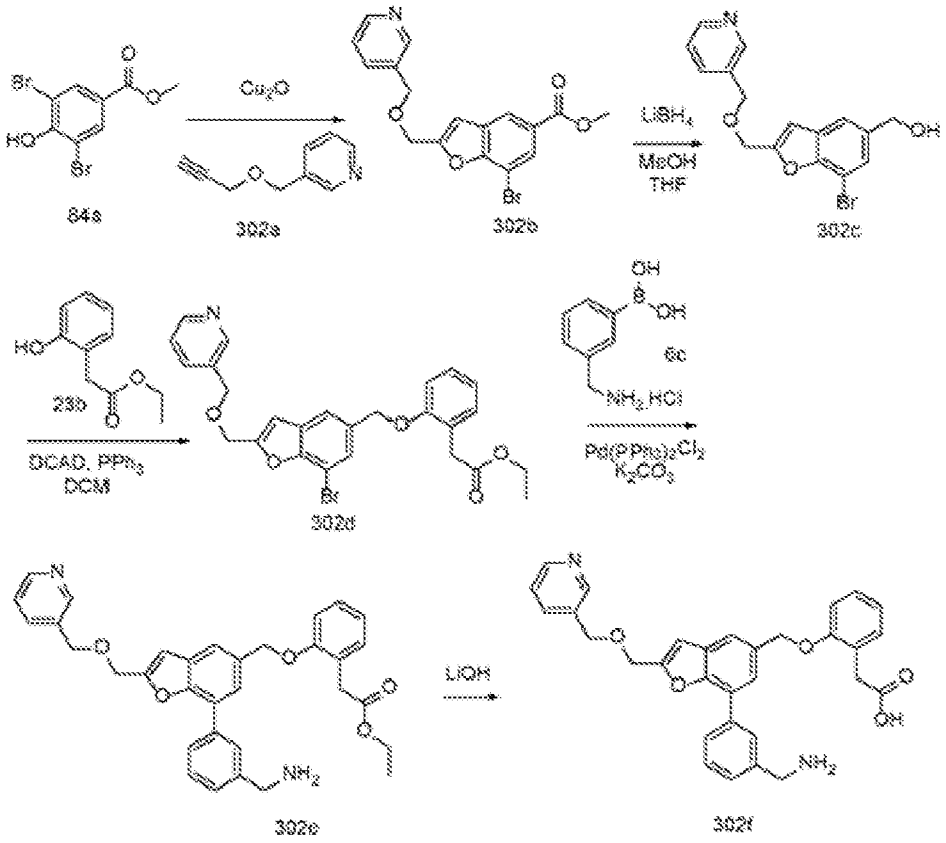
Compusul **301a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(300a)** (840 mg, 1,849 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând 4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (316 mg, 2,219

mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (195 mg, 0,277 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (767 mg, 5,55 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%) 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(301a)** (324 mg, 0,746 mmoli, 40,3% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 5,7, 1,7 Hz, 3H), 7,25 (ddd, J = 14,3, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 14,1, 6,9 Hz, 4H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,27; MS (ES+): 435,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (301b)

Compusul **301b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 300 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(301a)** (320 mg, 0,737 mmoli) în THF (10 mL), ACN (2 mL), apă (2 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (71 mg, 2,95 mmoli) și agitând timp de 48 h la temperatura camerei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 150 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(301b)** (88 mg, 29% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 - 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,1, 6,5 Hz, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,13 (d, J = 3,1 Hz); MS (ES+): 407,10 (M+1), (ES-): 405,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,65HCl,2H_2O: C, 54,96; H, 4,94; Cl, 11,64; N, 5,57; Găsit; C, 54,90; H, 5,02; Cl, 11,73; N, 5,54.

Schema 302



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (302f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilat de metil (302b)

Compusul **302b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55 din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (4,2 g, 13,55 mmoli) în piridină (20 mL), 3-((prop-2-in-1-iloxi)metil)piridină **(302a)** (2,194 g, 14,91 mmoli; CAS#72421-08-0; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Fu, Boqiao și colab.; în Faming Zhuanli Shenqing, 104945456, 30 sep 2015), oxid de cupru(I) (0,970 g, 6,78 mmoli) și încălzind la 50 °C timp de 18 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(302b)** (3,2 g, 63% randament) sub forma unui sirop brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+): 376,0, 378,0 (M, M+2).

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol (302c)

Compusul **302c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(302b)** (1,5 g, 3,99 mmoli) în THF (30 mL) utilizând $LiBH_4$ (6,98 mL, 13,96 mmoli, soluție 2 M în THF) și MeOH (0,565 mL, 13,96 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan] (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol **(302c)** (935 mg, 67% randament) sub forma unui semisolid alb; MS (ES+): 348,0, 350,0 (M, M+2).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (302d)

Compusul **302d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol **(302c)** (450 mg, 1,292 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (407 mg, 1,551 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (279 mg, 1,551 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 641 mg, 1,745 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(302d)** (179 mg, 27% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

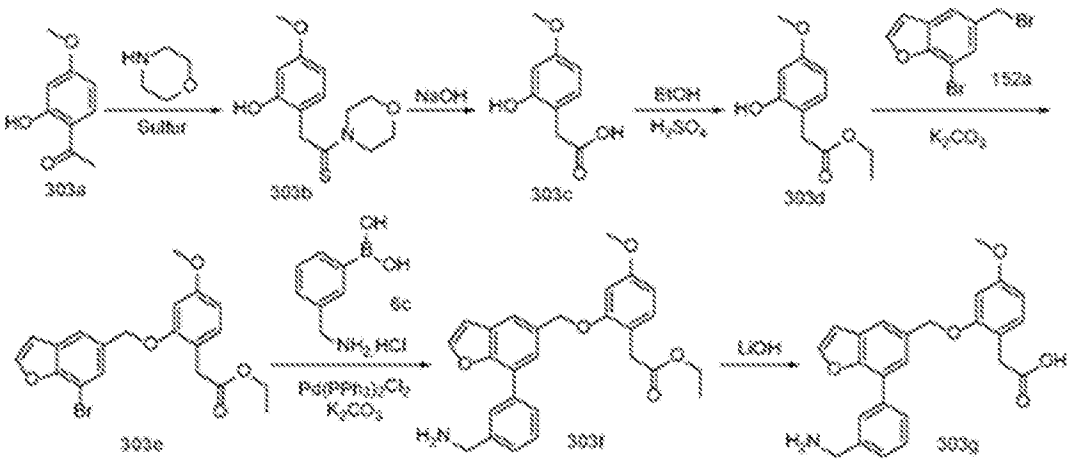
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (302e)

Compusul **302e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(302d)** (170 mg, 0,333 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (62 mg, 0,333 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmoli) în apă (2 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (35 mg, 0,050 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 12h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(302e)** (25 mg, 1y% randament) sub forma unui ulei; MS (ES+): 537,3 (M+1), 579,2 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (302f)

Compusul **302f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(302e)** (25 mg, 0,047 mmoli) în MeOH/THF (1/5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (5 mg, 0,186 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (coloană C-18, 30 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(302f)** (1,5 mg) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 - 8,16 (m, 4H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1), (ES-): 507,1 (M-1).

Schema 303 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (303g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă (303b)

Compusul **303b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 265 din 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanonă **(303a)** (2 g, 12,04 mmoli) în N-metil-2-pirolidinonă (6 mL) utilizând pulbere de sulf (0,772 g, 24,07 mmoli), morfolină (2,076 mL, 24,07 mmoli) și încălzind la 130 °C timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă **(303b)** (1,8 g, 56% randament) sub forma unui sirop închis la culoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 - 9,64 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 5,7, 4,2 Hz, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (dt, J = 6,0, 4,3 Hz, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 2H); MS (ES+): 268,1 (M+1), (ES-): 266,1 (M+Na)

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetic (303c)

Compusul **303c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 265 din 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă **(303b)** (1,79 g, 6,70 mmoli) în etanol (20 mL) și apă (5 mL) utilizând hidroxid de sodiu (1,379 g, 34,5 mmoli) și încălzind la reflux timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetic **(303c)** (1,1 g, 90% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (s, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil (303d)

Compusul **303d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 265 din acid 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetic **(303c)** (1,1 g, 6,04 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând acid sulfuric (0,354 mL, 6,64 mmoli) și încălzind la reflux timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1,01 g, 80% randament) sub formă de ulei incolor.

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (303e)

Compusul **303e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,379 g, 4,76 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1 g, 4,76 mmoli), K_2CO_3 (1,972 g, 14,27 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** (1,95 g, 98% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (303f)

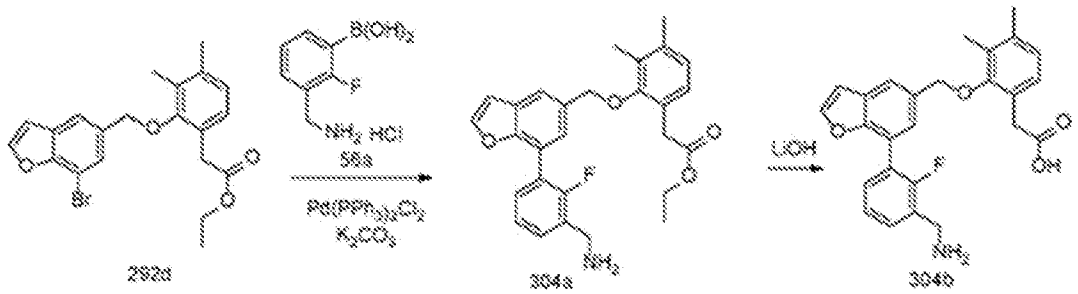
Compusul **303f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** (1,94 g, 4,63 mmoli) în dioxan (60 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (1,301 g, 6,94 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,487 g, 0,694 mmoli), carbonat de potasiu (1,918 g, 13,88 mmoli) în apă (10 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat

după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303f)** (1,276 g, 62% randament) sub forma unui sirop brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,2 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (303g)

Compusul **303g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303f)** (1,26 g, 2,83 mmoli) în MeOH (10 mL), THF (15 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (0,271 g, 11,31 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (250g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(303g)** (952 mg, 81% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 518,10 (M+1), (ES-): 416,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 62,43; H, 5,66; N, 2,91; Găsit: C, 62,56; H, 5,53; N, 2,90.

Schema 304 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (304b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil (304a)

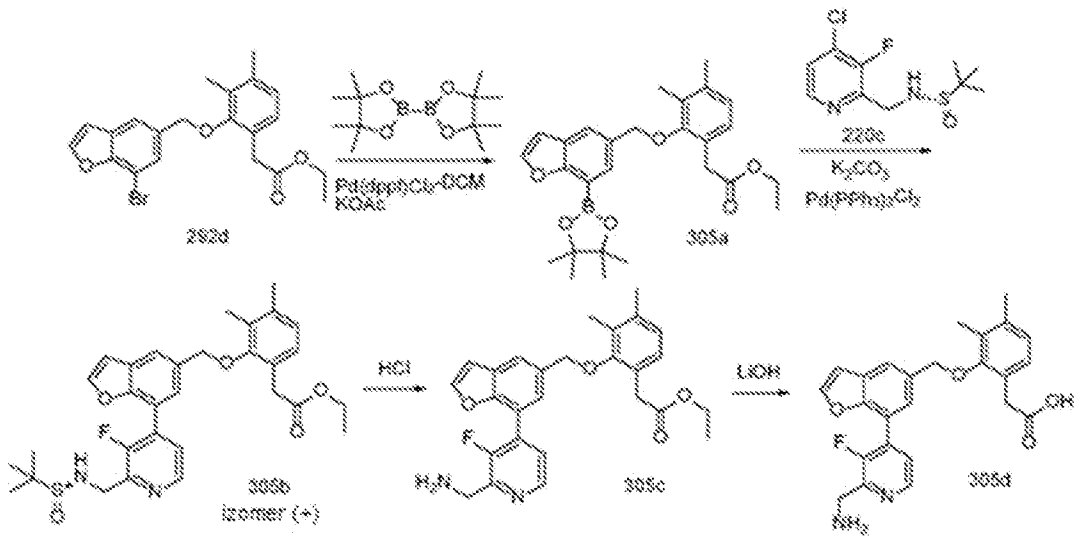
Compusul **304a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292d)** (390 mg, 0,935 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (307 mg, 1,495 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) ((98 mg, 0,140 mmoli), carbonat de potasiu (387 mg, 2,80 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 40 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(304a)** (268 mg, 62% randament) sub forma unui sirop incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,90; MS (ES+): 462,2 (M+1), (ES-): 460,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (304b)

Compusul **304b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(304a)** (260 mg, 0,563 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (54,0 mg, 2,253 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (40 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic **(304b)** (210 mg, 86% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 - 8,89 (m, 4H), 8,08 (d, J = 2,2

Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dtd, J = 10,9, 7,4, 1,8 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,60 (t, J = 7,1 Hz); MS (ES+): 434,2,10 (M+1), (ES-): 432,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl,0,75 H_2O: C, 64,60; H, 5,53; Cl, 7,33; N, 2,90; Găsit: C, 64,75; H, 5,34; Cl, 7,38; N, 2,94.

Schema 305 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (305d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (305a)

Compusul **305a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(292d)** (1,00 g, 2,396 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,913 g, 3,59 mmoli), acetat de potasiu (0,706 g, 7,19 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,098 g, 0,120 mmoli) în dioxan anhidru (15 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-60%] 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(305a)** (430 mg, 39%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,89 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil (305b)

Compusul **305b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(305a)** (400 mg, 0,861 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (342 mg, 1,292 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (91 mg, 0,129 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (357 mg, 2,58 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 20 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(305b)** (410 mg, 74%) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 467,2 (M+1); Rotație optică [α]D = +40,0 (c = 0,33, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil (305c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(305b)** (420 mg, 0,741 mmoli) în THF (13 mL) s-a adăugat HCl (soluție apoasă 3M) (0,741 mL, 2,223 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 h. Reacția s-a concentrat la sec și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g eluând cu DMA 80 în diclorometan) pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(305c)** (120 mg, 35% randament) sub formă de sirop brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,22 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,98 (s, 0H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 463,2 (M+1).

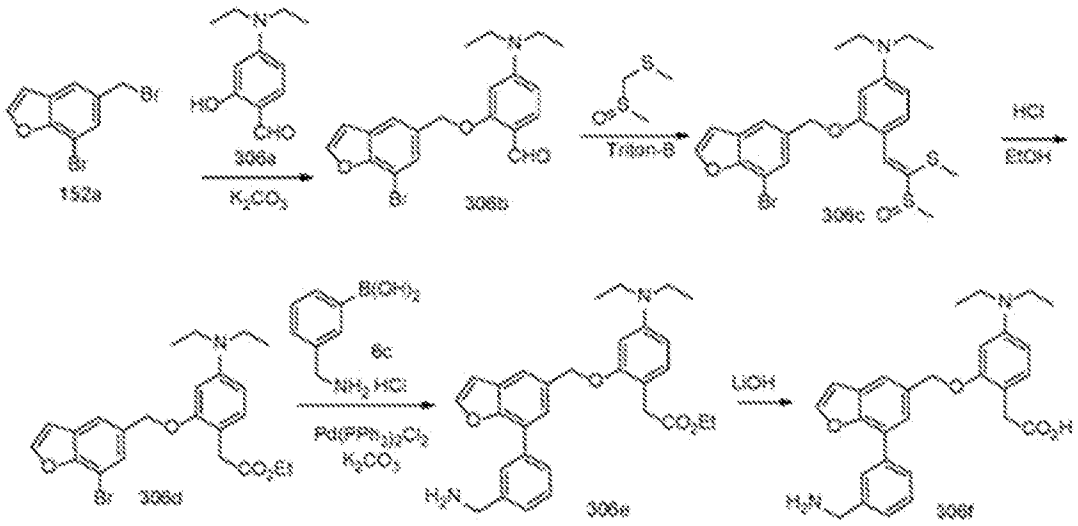
Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (305d)

Compusul **305d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(305c)** (120 mg, 0,259 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (67 mg, 1,557 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (150 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic **(305d)** (56 mg, 50% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 4H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 435,2 (M+1), (ES-): 433,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}FN_2O_4$,1,25HCl,1,75H_2O: C, 58,70; H, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; Găsit: C, 58,60; H, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic (305d)

Compusul **305d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetat de etil **(305c)** (120 mg, 0,259 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (67 mg, 1,557 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (150 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetic **(305d)** (56 mg, 50% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 4H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 435,2 (M+1), (ES-): 433,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{25}FN_2O_4$,1,25HCl,1,75H_2O: C, 58,70; H, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; Găsit: C, 58,60; H, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Schema 306 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetic (306f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehidă (306b)

Compusul **306b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,5 g, 5,17 mmoli) utilizând 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehidă **(306a)** (1,0 g, 5,17 mmoli; CAS#17754-90-4), K_2CO_3 (2,146 g, 15,52 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehidă **(306b)** (1,79 g, 86% randament) sub forma unui ulei galben pal uleios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ES+): 402/404 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilină (306e)

Compusul **306c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehidă **(306b)** (1,79 g, 4,45 mmoli) în THF (40 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (2,211 g, 17,80 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 1,005 mL, 2,225 mmoli) și încălzind la reflux timp de 3 zile. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilină **(306c)** sub forma unui ulei galben gros (1,24 g); MS (ES+) 508/510 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil (306d)

Compusul **306d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilină **(306c)** (1,24 g, din etapa 2) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 5,56 mL, 22,25 mmoli) și încălzind la reflux timp de 3 zile. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0-8% și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil **(306d)** (96 mg, 5% randament) sub forma unui ulei incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,29 (q, J = 7,8, 7,0 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,9 Hz, 6H); MS (ES+): 460/462 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil (306e)

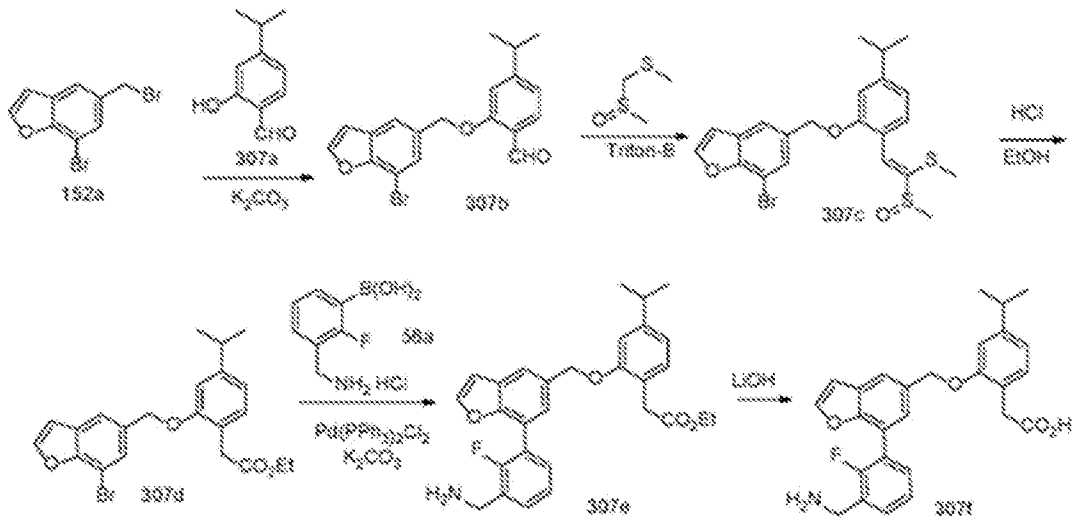
Compusul **306e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil **(306d)** (92 mg, 0,200 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (94 mg, 0,500 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (21,04 mg, 0,030 mmoli), carbonat de potasiu (0,182 mL, 0,600 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil **(306e)** (48 mg, 49% randament) sub forma unui ulei incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 4H), 1,06 - 0,99 (m, 9H); MS (ES+): 487 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetic (306f)

Compusul **306f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetat de etil **(306e)** (48 mg, 0,099 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de litiu (0,247 mL, 0,493 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetic **(306f)** (19 mg, 42% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

Schema 307 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic (307f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilbenzaldehidă (307b)

Compusul **307b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,766 g, 6,09 mmoli) utilizând 2-hidroxi-4-izopropilbenzaldehidă **(307a)** (1,0 g, 6,09 mmoli; CAS#536-23-3), K_2CO_3 (2,53 g, 18,27 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilbenzaldehidă **(307b)** (2,00 g, 88% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,96 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,22 (dd, J = 6,9, 0,9 Hz, 6H); MS (ES+): 395/397 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((5-izopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (307c)

Compusul **307c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilbenzaldehidă **(307b)** (970 mg, 2,60 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (517 mg, 4,16 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 0,587 mL, 1,299 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în hexan) 7-bromo-5-((5-izopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(307c)** (0,97 g) sub forma unui sirop galben gros; MS (ES+): 479/481 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil (307d)

Compusul **307d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((5-izopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(307c)** (0,97 g, din etapa 2) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 1,949 mL, 7,80 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0-5% acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(307d)** (0,63 g, 56% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (qd, J = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,86 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,07 (td, J = 7,1, 1,8 Hz, 3H); MS (ES+) 431/433 (M+1).

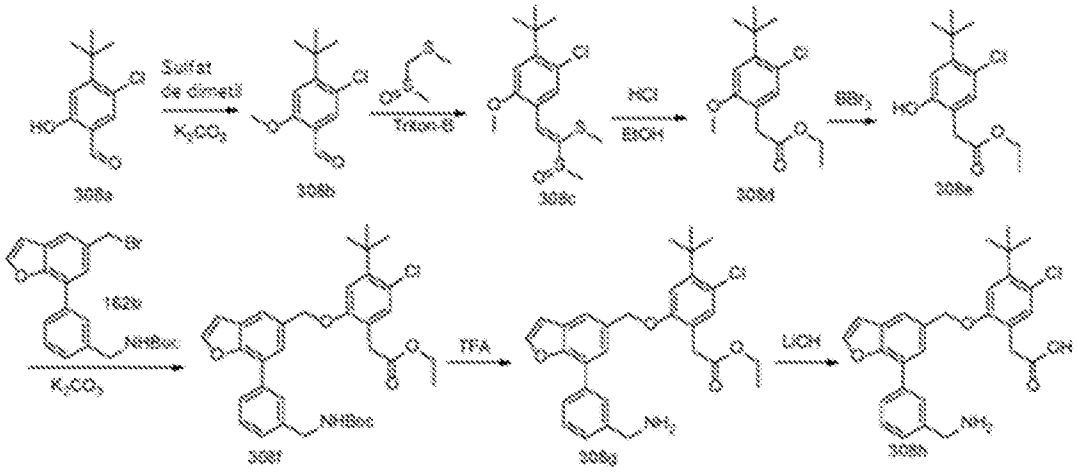
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil (307e)

Compusul **307e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(307d)** (150 mg, 0,348 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (107 mg, 0,522 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,035 mmoli), soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,522 mL, 1,043 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(307e)** (101 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 476 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic (307f)

Compusul **307f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(307e)** (101 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de litiu (0,422 mL, 1,391 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic **(307f)** (76 mg, 49% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -118,44; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{26}FNO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 65,19; H, 5,77; Cl, 7,13; N, 2,82; Găsit: C, 65,36; H, 5,61; Cl, 7,46; N, 2,99.

Schema 308 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetic (308h)

Etapa 1: Prepararea de 4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehidă (308b)

La o soluție de 4-*terț*-butil-5-cloro-2-hidroxibenzaldehidă **(308a)** (1 g, 4,70 mmoli), sulfat de dimetil (0,491 mL, 5,17 mmoli) și în acetonă (10 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (3,90 g, 28,2 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 2 h. Reacția s-a concentrat pentru a îndepărta acetonă și s-a diluat cu acetat de etil (50 mL), s-a spălat cu apă (2 x 20 mL), saramură (20 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) pentru a da 4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehidă **(308b)** (298 mg, 28% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (ES+): 227,1(M+1).

Etapa 2: Prepararea de (2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan (308c)

Compusul **308c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehidă **(308b)** (295 mg, 1,301 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (259 mg, 2,082 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,296 mL, 0,651 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie

rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) (2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(308c)** (237 mg, 55% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetat de etil (308d)

Compusul **308d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din (2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(308c)** (290 mg, 0,871 mmoli) în etanol (10 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan) (0,871 mL, 3,48 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetat de etil **(308d)** (170 mg, 69% randament) sub forma unui sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetat de etil (308e)

Compusul **308e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetat de etil **(308d)** (170 mg, 0,597 mmoli) în diclorometan (5 mL) utilizând tribromură de bor (0,226 mL, 2,388 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(308e)** (84 mg, 52% randament) sub forma unui sirop limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 271,1(M+1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil (308f)

Compusul **308f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(162b)** (135 mg, 0,325 mmoli) utilizând 2-(4-(*terț*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(308e)** (80 mg, 0,295 mmoli), K_2CO_3 (123 mg, 0,886 mmoli) în DMF (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu EtOAc în hexan 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil **(308f)** (141 mg, 79% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

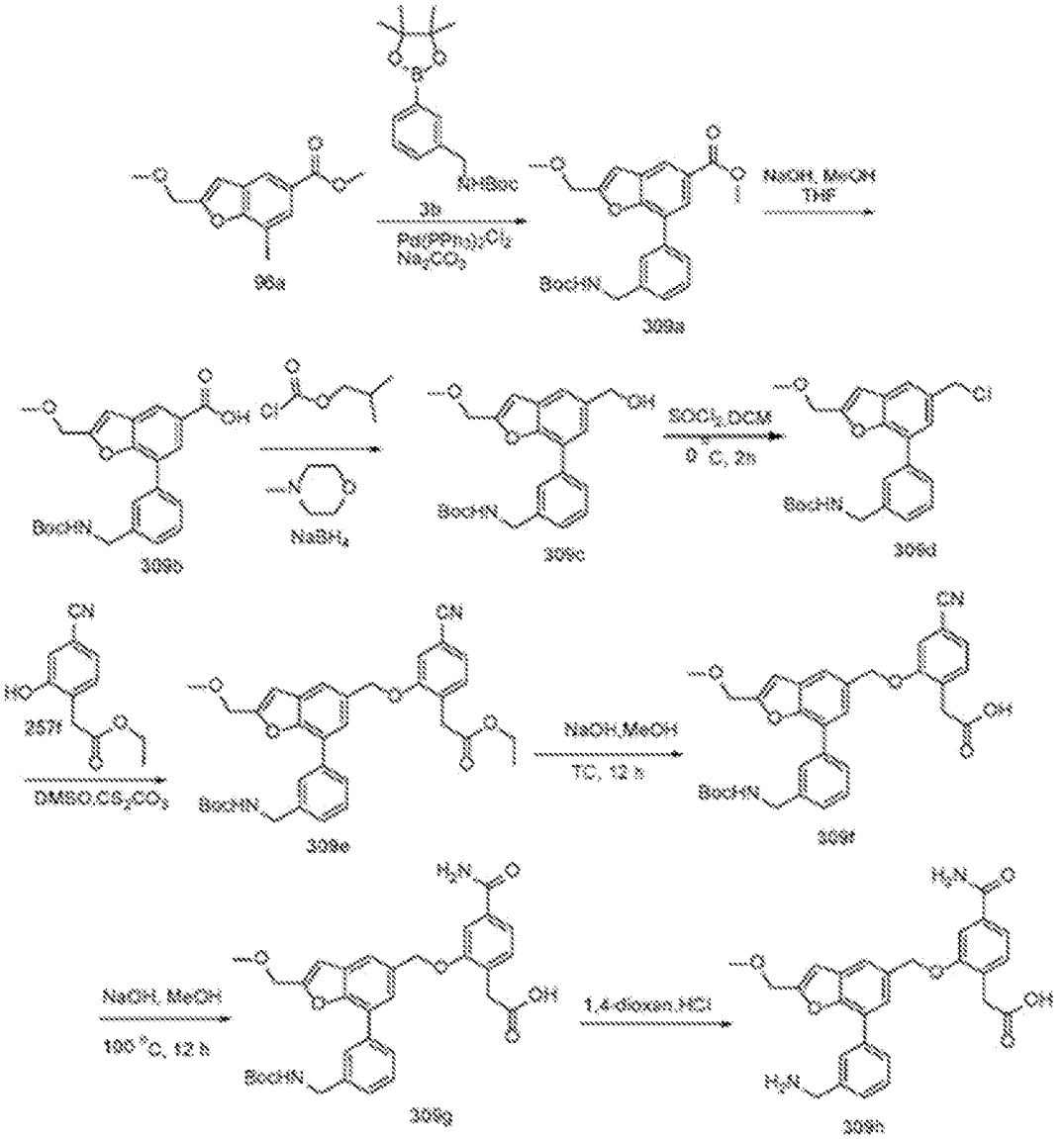
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil (308g)

Compusul **308g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil **(308f)** (135 mg, 0,223 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,343 mL, 4,45 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil **(308g)** (113 mg); MS (ES+): 506,2 (M+1).

Step 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetic (308h)

Compusul **308h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetat de etil **(308g)** (113 mg, 0,223 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (2 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (22 mg, 0,893 mmoli) în apă (0,4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (15g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)-5-clorofenil)acetic **(308h)** (30 mg, 28% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 478,1 (M+1), (ES-): 476,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{28}ClNO_4$,1,25H_2O.HCl: C, 62,63; H, 5,91; N, 2,61;Găsit: C, 62,59; H, 5,85; N, 2,70.

Schema 309 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (309h)

Etapa 1: Prepararea de 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil (309a)

Compusul **309a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(96a)** (500 mg, 1,44 mmoli) în 1,4-dioxan (10,0 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (625 mg, 1,87 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,15 g, 0,216 mmoli), K_3PO_4 (919 mg, 4,33 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 12 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în *n*-heptan) 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(309a)** (200 mg, 32%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilic (309b)

Compusul **309b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(309a)** (1,3 g,

3,05 mmoli) în THF (13 mL) MeOH (39 mL) utilizând o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (13,0 mL, 0,36 g, 9,16 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilic **(309b)** (1,2 g, 95,45%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (309c)

Compusul **309c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilic **(309b)** (1,2 g, 2,91 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,35 g, 3,49 mmoli) în THF (24 mL), cloroformiat de izobutil (0,47 g, 3,49 mmoli) și $NaBH_4$ (0,33 g, 8,74 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-30% în n-heptan) 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(309c)** (1,0 g, 86%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (309d)

Compusul **309d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 257 din 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(309c)** (0,8 g, 2,01 mmoli) în DCM (16 mL) utilizând $SOCl_2$ (0,47 g, 4,02 mmoli) și agitând la 0°C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(309d)** (0,8 g. 96%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (309e)

Compusul **309e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(309d)** (0,7 g, 1,68 mmoli) în DMSO (7 mL) utilizând 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (0,35 g, 1,7 mmoli), Cs_2CO_3 (0,58 g, 1,68 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 24 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-10% în n-heptan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (309e) (0,5 g, 51%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,59 (m, 4H), 7,59 - 7,25 (m, 6H), 7,10 - 6,93 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,66 - 4,44 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,72 (dm, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (309f)

Compusul **309f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(309e)** (0,5 g, 0,85 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție de NaOH (0,102 g, 2,56 mmoli) în apă (5 mL) și încălzind la 100°C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(309f)** (0,32 g, 67%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 7,53 - 7,36 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); MS (ES-): 555,2 (M-1).

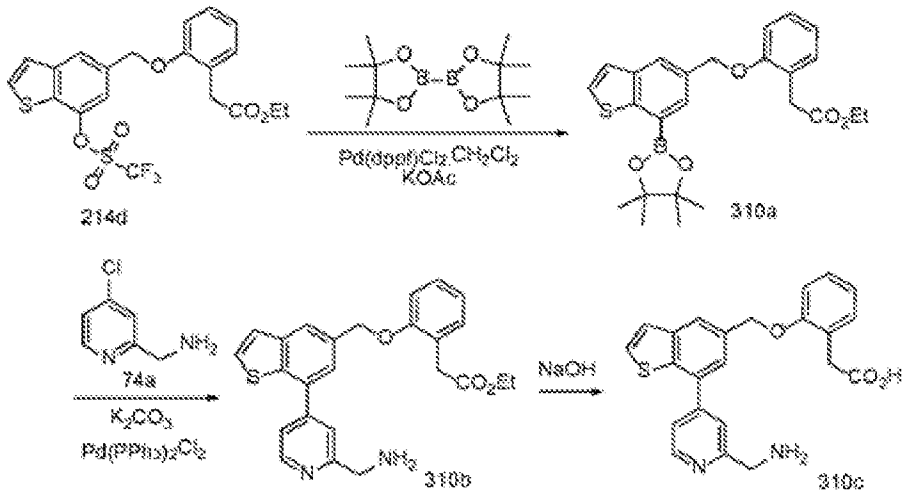
Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (309g)

Compusul **309g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(309f)** (0,3 g,0,53 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție de NaOH (0,043 g,1,70 mmoli) în apă (3 mL) și încălzind la 100 ^{0}C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(309g)** (0,19 g, 61%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,54 - 7,23 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (309h)

Compusul **309h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(309g)** ((0,18 g, 0,31 mmoli) în 1,4-dioxan (1,8 mL) s-a adăugat la temperatura camerei 1,4-dioxan.HCl (28%, 1,8 mL) și s-a agitat timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(309h)** (0,025 g, 16%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 3H), 8,02 - 7,89 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,66 - 7,26 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). Acesta s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană de oțel C18, 250mm x 30mm, eluând cu ACN în apă (conținând 0,1% TFA) de la 0-100%] pentru a da 14 mg din compusul **309h** ca sare de TFA; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+): 475,20 (M+1).

Schema 310 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (310c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo [b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (310a)

Compusul **310a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-(trifluorometilsulfoniloxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(214d)** (200 mg, 0,422 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (161 mg, 0,632 mmoli), acetat de potasiu (124 mg, 1,265 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (34 mg, 0,042 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-10%] 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(310a)** (118 mg, 62% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 8,00 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,6, 0,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

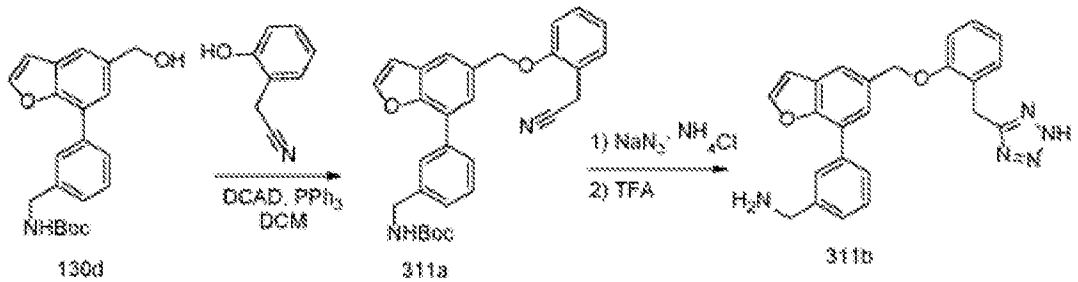
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (310b)

Compusul **310b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(310a)** (118 mg, 0,261 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (41 mg, 0,287 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (18 mg, 0,026 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (108 mg, 0,783 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu 0-10% MeOH în DCM] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(310b)** (47 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 433 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (310c)

Compusul **310c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(310b)** (47 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) apă (1mL) utilizând NaOH (52 mg, 1,304 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic **(310c)** (30 mg, 28% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,55 - 8,30 (m, 3H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 405 (M+1), (ES-): 403 (M-1).

Schema 311 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamină (311b)

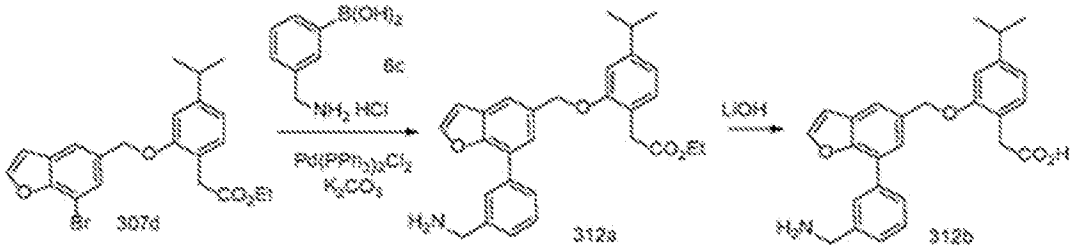
Etapa 1: Prepararea de 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (311a)

Compusul **311a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (**130d**) (500 mg, 1,415 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (408 mg, 1,556 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetonitril (188 mg, 1,415 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 571 mg, 1,556 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (**311a**) (740 mg) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,21 (dd, *J*= 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) 491,2 (M+Na);

Etapa 2: Prepararea de (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamină (311b)

La o soluție de 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**311a**) (740 mg, 1,58 mmoli) în DMF (15 mL) s-a adăugat clorură de amoniu (211 mg, 3,95 mmoli), azidă de sodiu (308 mg, 4,74 mmoli) și s-a încălzit la 100 °C timp de 6 h sub azot. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu apă (30 mL) și pH-ul s-a ajustat la 5 utilizând acid clorhidric 2 M. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc (3x) și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid pentru a da ca produs brut 3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat *de terț*-butil. Acest material brut s-a preluat în DCM (20 mL), s-a adăugat TFA (2,43 mL, 31,6 mmoli) și s-a agitat timp de 4h la TC. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] urmată de purificare utilizând cromatografie preparativă pe coloană cu fază inversă [coloană de oțel C18, eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a da (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamină **(311b)** (25 mg, 4% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 4H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H); MS (ES+): 412,1 (M+1); (ES-): 410,1 (M-1).

Schema 312 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic (312b)

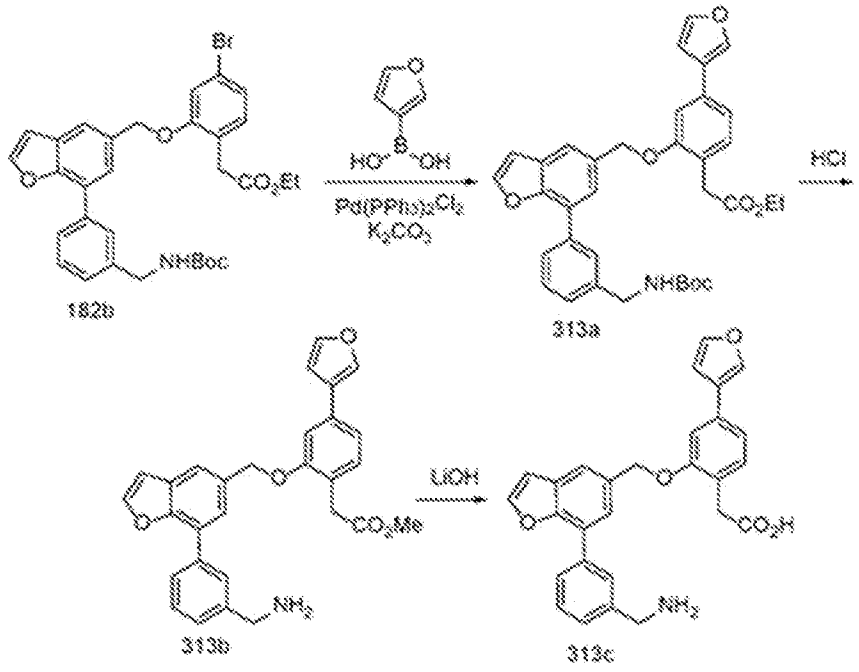
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil (312a)

Compusul **312a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(307d)** (150 mg, 0,348 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (98 mg, 0,522 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,035 mmoli), soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,522 mL, 1,043 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(312a)** (115 mg) care s-a utilizat în reacția următoare fără altă purificare; MS (ES+): 458 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic (312b)

Compusul **312b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetat de etil **(312a)** (115 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție 2,5 M de LiOH (0,417 mL, 1,043 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-izopropilfenil)acetic **(312b)** (70 mg, 47% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,86 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (ES+): 430 (M+1), (ES-): 428 (M-1).

Schema 313 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetic (313c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de etil (313a)

Compusul **313a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (211 mg, 0,355 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând acid furan-3-ilboric (59,6 mg, 0,532 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25 mg, 0,035 mmoli) și o soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,532 mL, 1,065 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu 0-15% acetat de etil în hexani) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de etil **(313a)** (159 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 604 (M+Na).

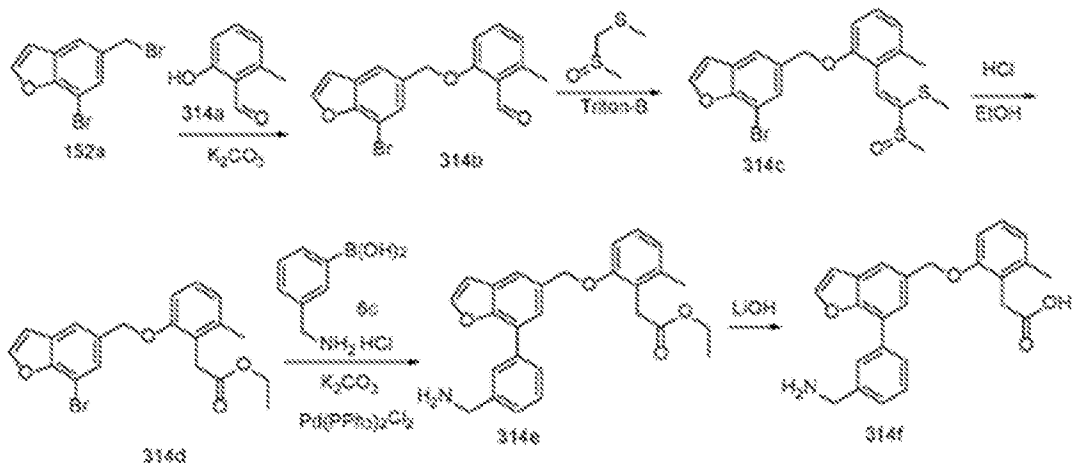
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de metil (313b)

Compusul **313b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de etil (313a) (159 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,266 mL, 1,065 mmoli) și agitând timp de 16h la temperatura camerei. Aceasta a dat după prelucrare un amestec de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de metil și etil **(313b)** care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+) 468 (metil) și 482 (etil) (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetic (313c)

Compusul **313c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetat de metil și etil **(313b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,710 mL, 1,775 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetic **(313c)** (45 mg, 28,0% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), (ES-): 452 (M-1).

Schema 314 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetic (314f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehidă (314b)

Compusul **314b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,13 g, 7,34 mmoli) utilizând 2-hidroxi-6-metilbenzaldehidă **(314a)** (1 g, 7,34 mmoli), K_2CO_3 (3,05 g, 22,03 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei

timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehidă **(314b)** (1,06 g, 42% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 367,0, 369,0 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (314c)

Compusul **314c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehidă **(314b)** (1,0 g, 2,90 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,576 g, 4,64 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,658 mL, 1,448 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(314c)** (579 mg, 44% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+): 451,00, 452,90 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil (314d)

Compusul **314d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(314c)** (550 mg, 1,218 mmoli) în etanol (40 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 1,218 mL, 4,87 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil **(314d)** (350 mg, 71% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

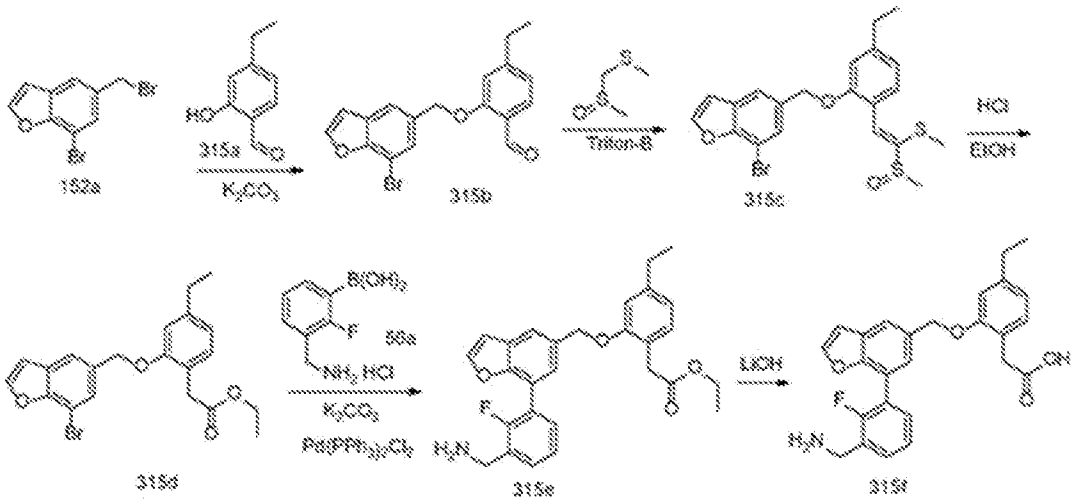
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil (314e)

Compusul **314e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil **(314d)** (340 mg, 0,843 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (253 mg, 1,349 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (89 mg, 0,126 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (350 mg, 2,53 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil **(314e)** (197 mg, 54% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetic (314f)

Compusul **314f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetat de etil **(314e)** (190 mg, 0,442 mmoli) în MeOH (5 mL), THF (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (42 mg, 1,769 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetic **(314f)** (120 mg, 68% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+): 402,10 (M+1), (ES-): 400,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 66,52; H, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; Găsit C, 66,68; H, 5,99; Cl, 7,73; N, 3,17.

Schema 315 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (315f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehidă (315b)

Compusul **315b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (819 mg, 2,82 mmoli) utilizând 4-etil-2-hidroxibenzaldehidă **(314a)** (424 mg, 2,82 mmoli; CAS# 161876-64-8), K_2CO_3 (1171 mg, 8,47 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc 0-7% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehidă **(315b)** (615 mg, 61% randament) sub forma unui solid galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,9, 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 381/383 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (315c)

Compusul **315c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehidă **(315b)** (608 mg, 1,693 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (336 mg, 2,71 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,382 mL, 0,846 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(315c)** (880 mg) sub forma unui ulei verde pal; MS (ES+): 465/467 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (315d)

Compusul **315d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(315c)** (880 mg; din etapa 2 de mai sus) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 2,116 mL, 8,46 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0-5% acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315d)** (460 mg, 65% randament) sub forma unui solid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,76 (dt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1, 0,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,07 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 417/419 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (315e)

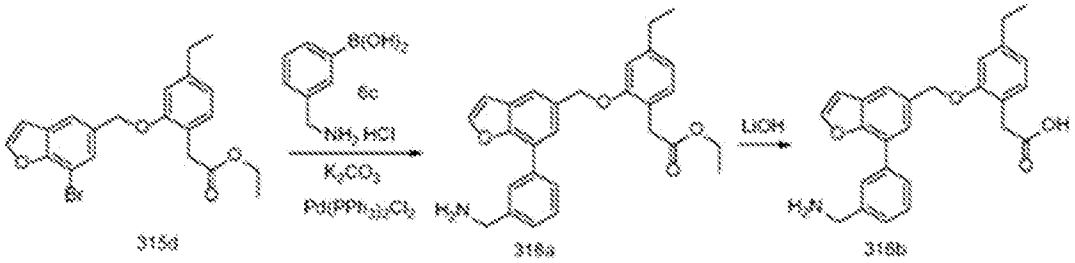
Compusul **315e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315d)** (257 mg, 0,616 mmoli) în dioxan (4 mL) și apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (190 mg, 0,924 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (43 mg, 0,062 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,560 mL, 1,848 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu

metanol în DCM de la 0-3%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315e)** (159 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 462 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (315f)

Compusul **315f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315e)** (159 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,985 mL, 2,463 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (**315f**) (113 mg, 42% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,59 (q, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 434 (M+1), (ES-): 432 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_4$•HCl•0,5H_2O: C, 65,20; H, 5,47; Cl, 7,40; N, 2,92; Găsit: C, 65,21; H, 5,43; Cl, 7,18; N, 2,91.

Schema 316 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (316b)

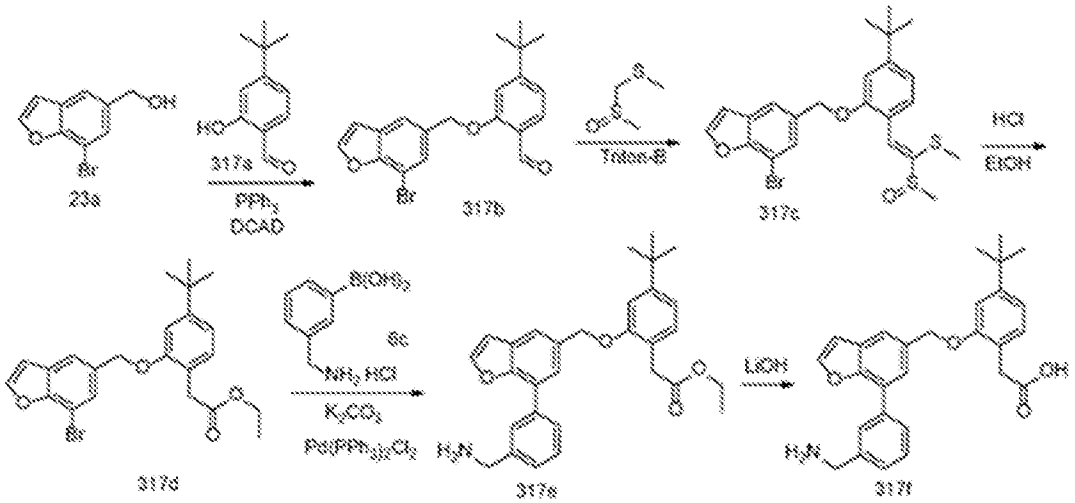
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (316a)

Compusul **316a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315d)** (200 mg, 0,479 mmoli) în dioxan (4 mL) și apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric (6c) (117 mg, 0,623 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (34 mg, 0,048 mmoli) și soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,719 mL, 1,438 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-5%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(316a)** (165 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 444 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (316b)

Compusul **316b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(316a)** (165 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,767 mL, 1,917 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(316b)** (120 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 - 1,13 (m, 3H); MS (ES+): 416 (M+1), 414 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; Găsit: C, 67,20; H, 5,92; Cl, 7,58; N, 3,03.

Schema 317 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(terț-butil)fenil)acetic (317f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(terț-butil)benzaldehidă (317b)

Compusul **317b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (1,09 g, 4,80 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,637 g, 6,24 mmoli), 4-(*terț*-butil)-2-hidroxibenzaldehidă **(317a)** (0,898 g, 5,04 mmoli; CAS# 66232-34-6) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,292 g, 6,24 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel eluând cu EtOAc în hexan de la 0-5%) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)benzaldehidă **(317b)** (554 mg, 30% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 1,30 (s, 9H); MS (ES+): 409/411 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((5-(*terț*-butil)-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (317c)

Compusul **317c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)benzaldehidă **(317b)** (554 mg, 1,431 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (284 mg, 2,289 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,323 mL, 0,715 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare 7-bromo-5-((5-(*terț*-butil)-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(317c)** sub forma unui ulei verde pal, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+) 493/495 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil (317d)

Compusul **317d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((5-(*terț*-butil)-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(317c)** (produsul brut din etapa 2 de mai sus) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 1,431 mL, 5,72 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0-5% acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil **(317d)** (440 mg, 69% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,08 (td, J = 7,2, 1,3 Hz, 3H); MS (ES+) 445/447(M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil (317e)

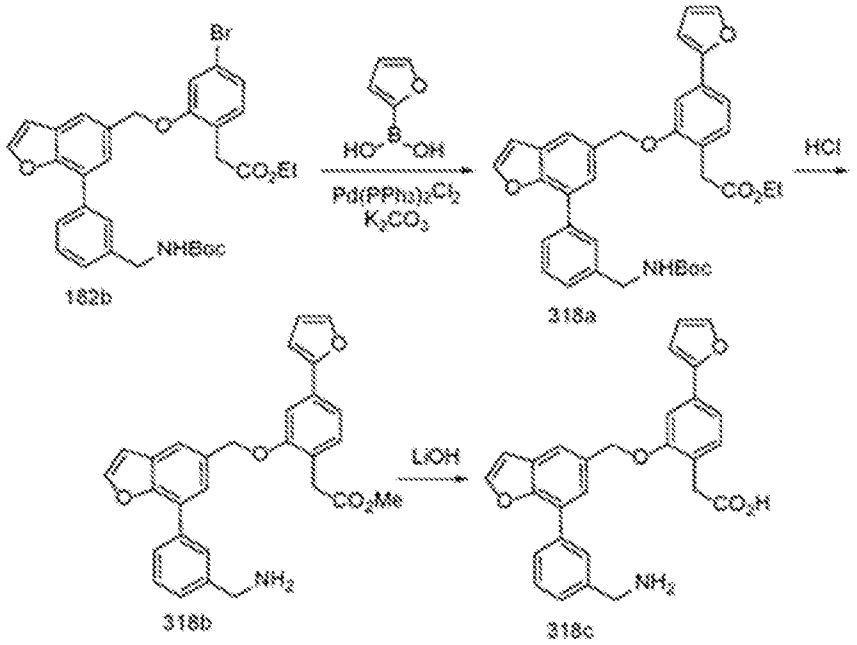
Compusul **317e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil **(317d)** (166 mg, 0,373 mmoli) în dioxan (4 mL) și apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (91 mg, 0,485 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (26 mg, 0,037 mmoli) și soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,559 mL, 1,118 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei.

Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-5%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil **(317e)** (124 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 472 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetic (317f)

Compusul **317f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetat de etil **(317e)** (din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,596 mL, 1,491 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*terț*-butil)fenil)acetic (**317f**) (80 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); MS (ES+): 444 (M+1), 442 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{29}NO_4$•HCl•H_2O: C, 67,53; H, 6,48; Cl, 7,12; N, 2,81; Găsit: C, 67,55; H, 6,43; Cl, 6,97; N, 2,89.

Schema 318 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetic (318c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de etil (318a)

Compusul **318a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (304 mg, 0,511 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând acid furan-2-ilboric (86 mg, 0,767 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36 mg, 0,051 mmoli) și o soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,767 mL, 1,534 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu acetat de etil 0-20% în hexani) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de etil **(318a)** (230 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 604 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de metil (318b)

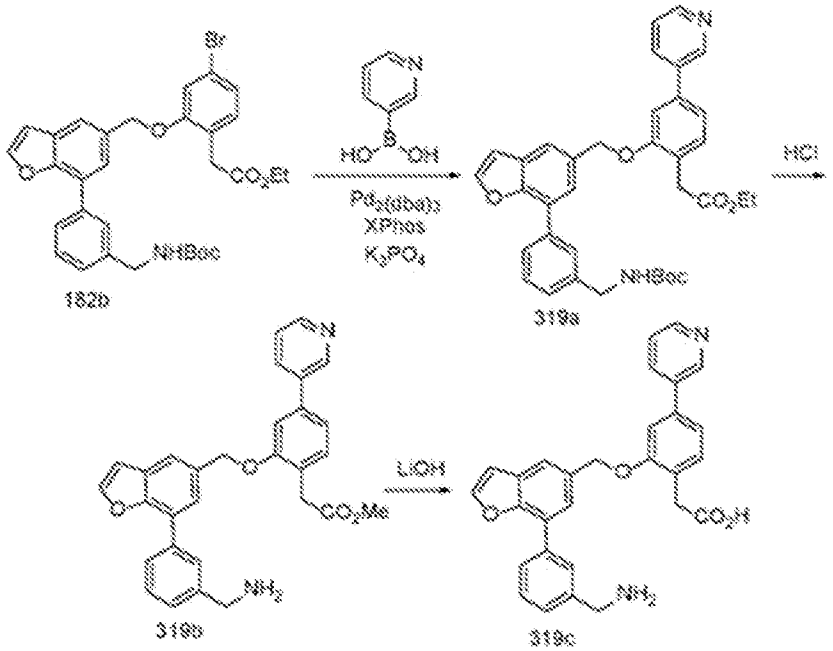
Compusul **318b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de etil **(318a)** (230 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,767 mL, 3,07 mmoli) și agitând timp de 16 h la temperatura camerei. Aceasta a dat după prelucrare un amestec 2-(2-((7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(318b)** care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 468 (metil) și 482 (etil) (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetic (318c)

Compusul **318c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetat de metil și etil **(318b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (1,023 mL, 2,56 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetic **(318c)** (107 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), 452 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{23}NO_5$•HCl•H_2O: C, 66,21; H, 5,16; Cl, 6,98; N, 2,76; Găsit: C, 66,50; H, 5,00; Cl, 6,57; N, 2,69.

Schema 319 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetic (319c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat de etil (319a)

O soluție de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (240 mg, 0,404 mmoli), acid piridin-3-ilboric (74,4 mg, 0,606 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (37,0 mg, 0,040 mmoli), XPhos (38,5 mg, 0,081 mmoli), și soluție apoasă 1,27 M de K_3PO_4 (0,636 mL, 0,807 mmoli) în *n*-BuOH (4 mL) într-un vas de scintilație s-a încălzit la 100 °C sub azot timp de 16 h. Amestecul de culoare roșu intens s-a filtrat și solidul s-a spălat cu EtOAc (50 mL). Filtratul s-a concentrat în vid la sec pentru a îndepărta *n*-BuOH. Reziduul s-a preluat în EtOAc (50 mL), s-a spălat cu H_2O (2 x 25 mL), saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) pentru a da 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat de etil **(319a)** (90 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 593 (M+1).

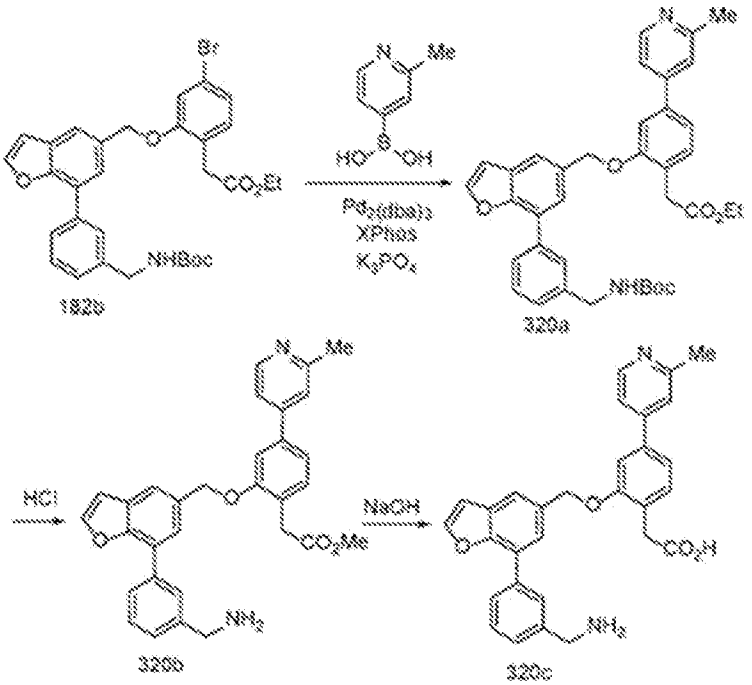
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat de metil (319b)

Compusul **319b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat de etil **(319a)** (90 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,505 mL, 2,019 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare un amestec de metil și etil esteri de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat **(319b);** MS (ES+): 479 (metil, M+1), 493 (etil, M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetic (319c)

Compusul **319c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(319b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,646 mL, 1,615 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetic **(319c)** (55 mg, 29% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{29}H_{24}N_2O_4$•2HCl•3,75H_2O: C, 57,57; H, 5,58; Cl, 11,72; N, 4,63; Găsit: C, 57,68; H, 5,33; Cl, 11,01; N, 4,72.

Schema 320 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetic (320c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de etil (320a)

Compusul **320a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 319 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (290 mg, 0,488 mmoli) utilizând acid (2-metilpiridin-4-il)boric (100 mg, 0,732 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,049 mmoli), XPhos (47 mg, 0,098 mmoli), și soluție apoasă 1,27 M de K_3PO_4 (0,768 mL, 0,976 mmoli) în *n*-BuOH (4 mL) într-un vas de scintilație și încălzind la 100 °C sub azot timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-60% în hexan) 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de etil **(320a)** (126 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 607 (M+1).

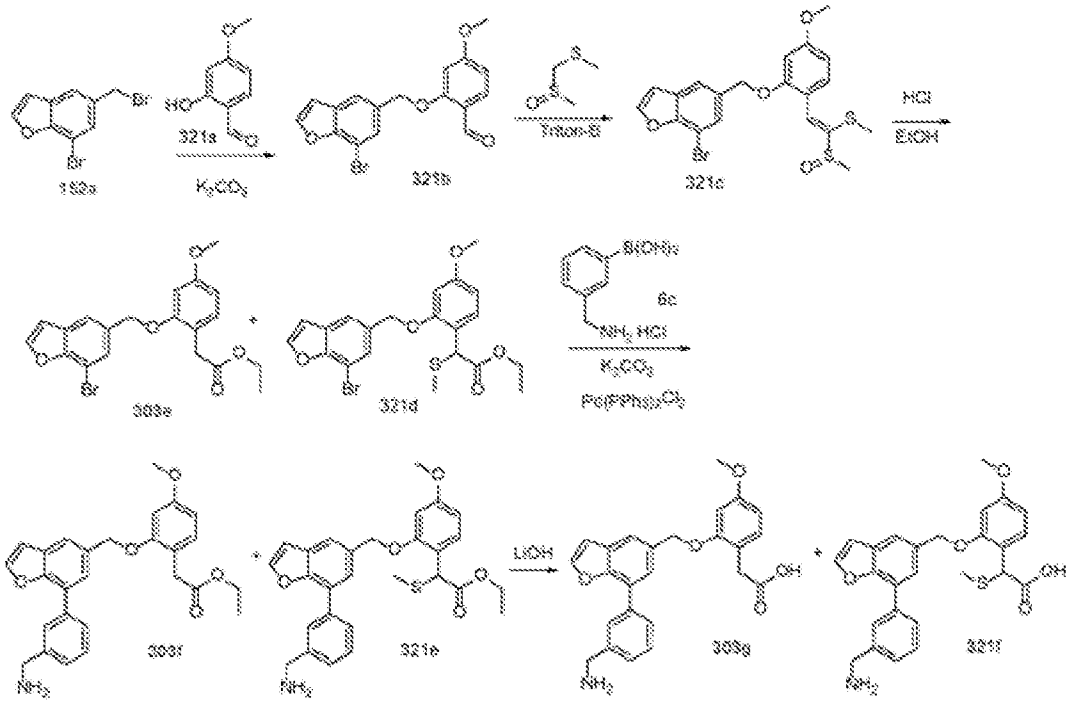
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de metil (320b)

Compusul **320b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de etil **(320a)** (126 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,610 mL, 2,439 mmoli) și agitând la 40 ^{0}C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare un amestec 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(320b);** MS (ES+): 493 (metil, M+1), 507 (etil, M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetic (320c)

Compusul **320c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(320b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) și apă (1 mL), utilizând NaOH (58,5 mg, 1,463 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetic **(320c)** (90 mg, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,74 - 8,48 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,70 (m, 3H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,14 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); MS (ES+): 479 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{26}N_2O_4$•2HCl•3H_2O: C, 59,51; H, 5,66; Cl, 11,71; N, 4,63; Găsit: C, 59,25; H, 5,73; Cl, 11,94; N, 4,66.

Schema 321 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetic (321f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehidă (321b)

Compusul **321b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,5 g, 5,17 mmoli) utilizând 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehidă **(321a)** (0,866 g, 5,69 mmoli), K_2CO_3 (2,145 g, 15,52 mmoli) în DMF (15 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehidă **(321b)** (1,739 g, 93% randament) sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 8,7, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (321e)

Compusul **321c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehidă **(321b)** (1,73 g, 4,79 mmoli) în THF (25 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (1,19 g, 9,58 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (1,088 mL, 2,395 mmoli) și încălzind la reflux timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani) 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(321e)** (1,92 g, 86% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (303e) și 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil (321d)

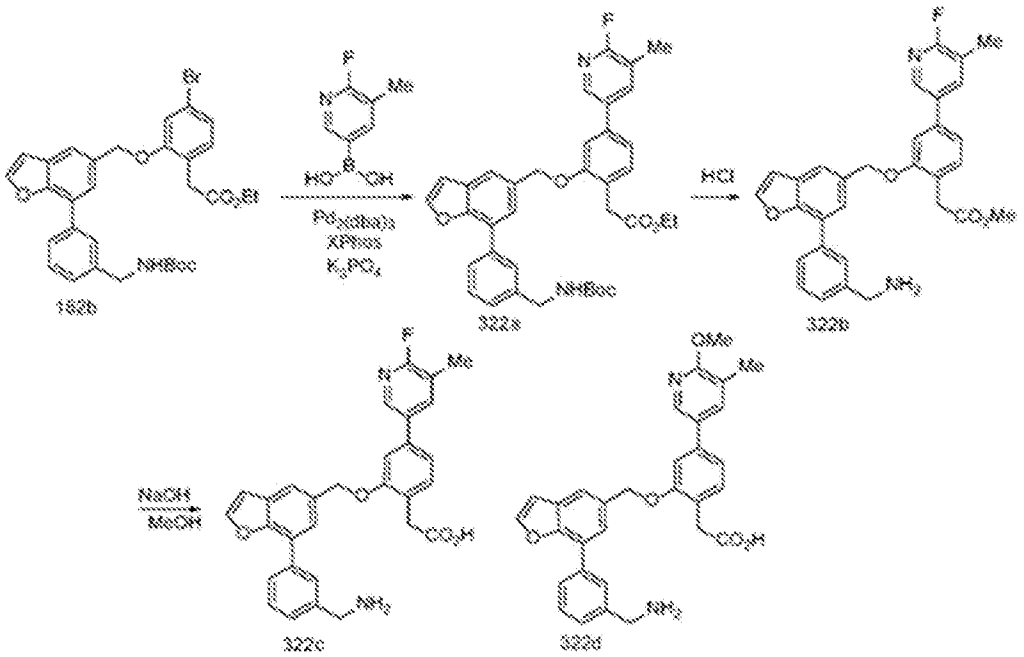
Compușii **303e** și **321d** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(321c)** (1,9 g, 4,07 mmoli) în etanol (50 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 4,07 mL, 16,26 mmoli) și încălzind la reflux timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** și 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil **(321d)** (1,002 g, 59% randament) ca un amestec inseparabil care s-a preluat ca atare în etapa următoare.

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (303f) și 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil (321e)

Compusul **303f** și **321e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din amestecurile de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** și 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil **(321d)** obținute din etapa 3 de mai sus (1,00 g, 2,385 mmoli) în dioxan (15 mL) și apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (0,671 g, 3,58 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,251 g, 0,358 mmoli) și K_2CO_3 (0,989 g, 7,16 mmoli) în apă (3 mL)în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 11 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) un amestec inseparabil de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303f)** și 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil **(321e)** (800 mg, 75% randament) sub formă de ulei brun; MS (ES+): 492,1 (M+1), (ES-): 490,1 (M-1).Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetic (321f)

Compusul **321f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din amestecul conținând 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303t)** și 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetat de etil **(321e)** (883 mg, 1,796 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH (10 mL) THF (10 mL) apă (4 mL), utilizând hidroxid de litiu monohidrat (129 mg, 5,39 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (250 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(303g)** (50 mg, 0,120 mmoli, 7% randament) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetic **(321f)** (190 mg, 23% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); MS (ES+): 464,20 (M+1), (ES-): 462,10 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_5S.HCl,1,5H_2O$: C, 59,25; H, 5,55; Cl, 6,73; N, 2,66; Găsit: C, 59,38; H, 5,18; Cl, 7,06; N, 2,76.

Schema 322 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetic (322c) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetic (322d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de etil (322a)

Compusul **322a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 319 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (290 mg, 0,488 mmoli) utilizând acid 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilboric (113 mg, 0,732 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,049 mmoli), XPhos (47 mg, 0,098 mmoli), și soluție apoasă 1,27 M de K_3PO_4 (0,768 mL, 0,976 mmoli) în *n*-BuOH (4 mL) într-un vas de scintilație și încălzind la 100 °C sub azot timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de etil **(322a)** (159 mg) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (ddd, *J* = 9,6, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 3H), 7,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de metil (322b)

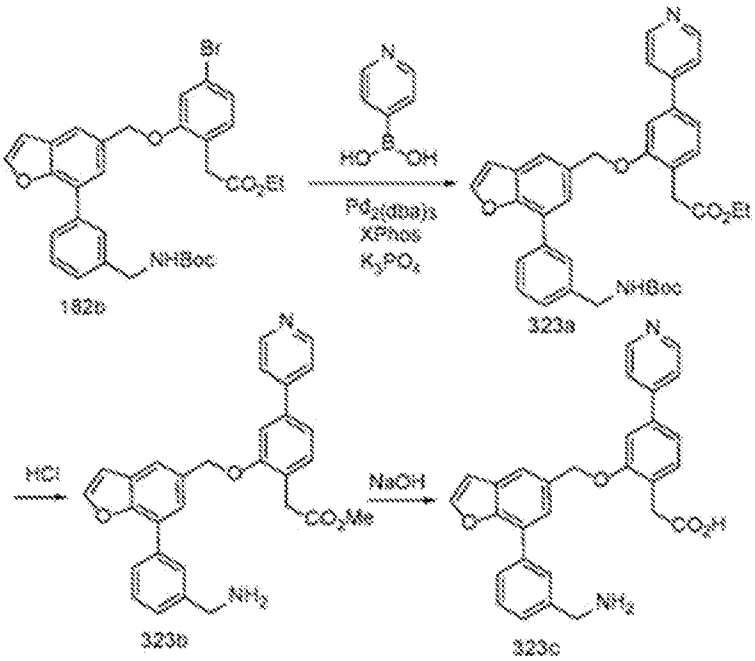
Compusul **322b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de etil **(322a)** (159 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,610 mL, 2,439 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare un amestec de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(322b);** MS (ES+): 511 (metil, M+1), 525 (etil, M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetic (322c) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetic (322d)

Compusul **322c și 322d** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(322b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) și apă (1 mL), utilizând NaOH (58,5 mg, 1,463 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-

il)fenil)acetic **(322c)** (55 mg, 23% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,42 (m, 3H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -75,59; MS (ES+): 497 (M+1), (ES-): 495 (M-1) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetic **(322d)** (16 mg, 7% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 5,7, 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES+): 509 (M+1), (ES-): 507 (M-1).

Schema 323 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetic (323c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de etil (323a)

Compusul **323a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 319 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (323 mg, 0,543 mmoli) utilizând acid piridin-4-ilboric (100 mg, 0,815 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0,054 mmoli), XPhos (52 mg, 0,109 mmoli), și soluție apoasă 1,27 M de K_3PO_4 (0,856 mL, 1,087 mmoli) în *n*-BuOH (4 mL) într-un vas de scintilație și încălzind la 100 °C sub azot timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-60% în hexan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de etil **(323a)** (137 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 593 (M+1).

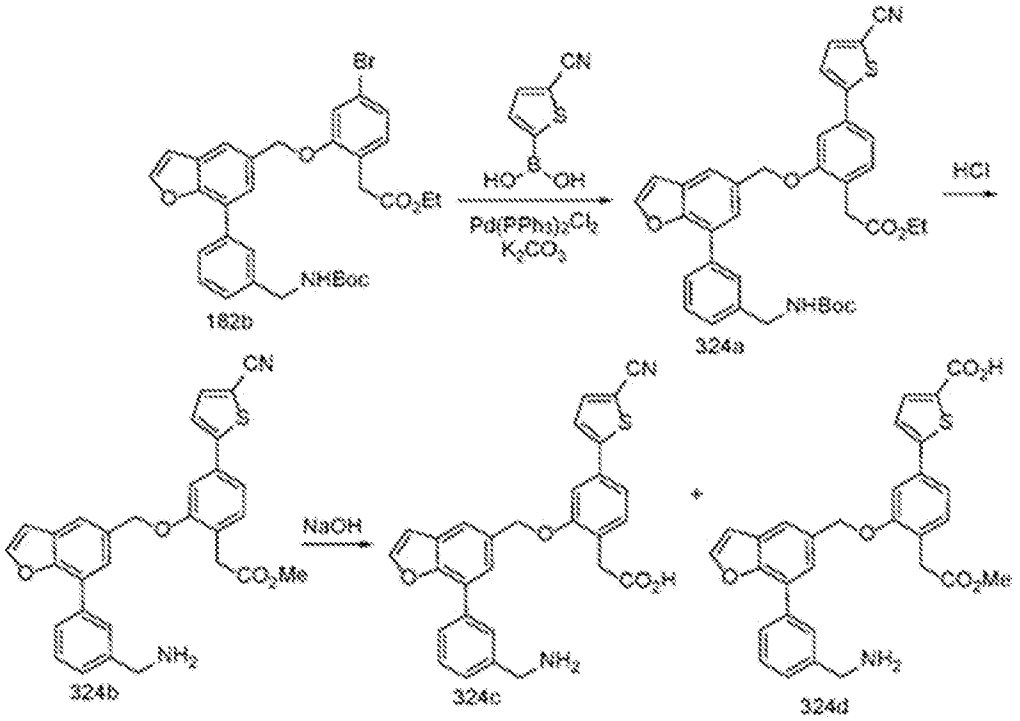
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de metil (323b)

Compusul **323b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de etil **(323a)** (137 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,679 mL, 2,72 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare un amestec de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(323b);** MS (ES+): 479 (metil, M+1), 493 (etil, M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetic (323c)

Compusul **323c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din amestecul de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetat de metil și etil esteri **(323b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) și apă (1 mL), utilizând NaOH (87 mg, 2,173 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetic **(323c)** (55 mg, 22% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,52 (s, 3H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{29}H_{24}N_2O_4$•2,25HCl•2,5H_2O: C, 58,88; H, 5,32; Cl, 13,48; N, 4,74; Găsit: C, 58,90; H, 5,13; Cl, 13,64; N, 4,75.

Schema 324 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetic (324c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de etil (324a)

Compusul **324a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (312 mg, 0,525 mmoli) în dioxan (4 mL), utilizând acid (5-cianotiofen-2-il)boric (88 mg, 0,577 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,052 mmoli) și o soluție apoasă 2 M de K_2CO_3 (0,787 mL, 1,574 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-25% în hexan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de etil **(324a)** (148 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 4H), 7,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de metil (324b)

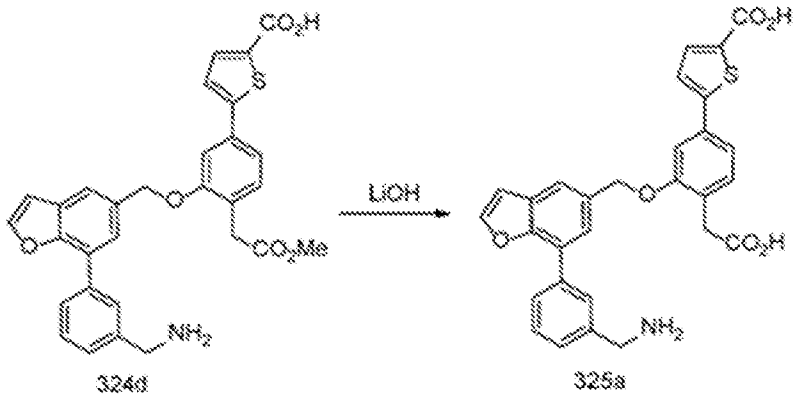
Compusul **324b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de etil **(324a)** (148 mg, din etapa 1) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan,

0,656 mL, 2,62 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de metil **(324b);** MS (ES+): 509 (M+1), (ES-): 507 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetic (324c)

Compusul **324c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetat de metil **(324b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) și apă (1 mL), utilizând NaOH (105 mg, 2,62 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetic **(324c)** (20 mg, 8% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 495 (M+1) și acid 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)tiofen-2-carboxilic **(324d)** (65 mg, 24% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 528 (M+1).

Schema 325 (nu în conformitate cu prezenta invenție)

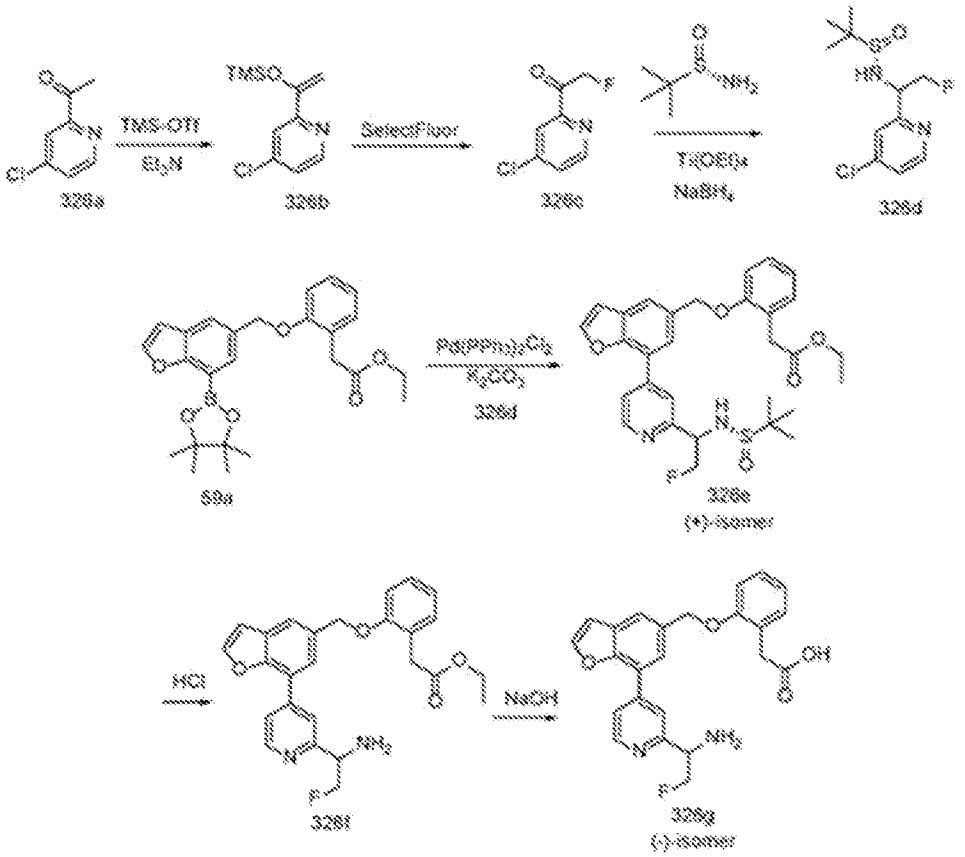


324d 325a

Prepararea de acid 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)fenil)tiofen-2-carboxilic (325a)

Compusul **325a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din acid 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)tiofen-2-carboxilic **(324d)** (60 mg, 0,114 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,5 M de LiOH (0,455 mL, 1,137 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)fenil)tiofen-2-carboxilic **(325a)** (38 mg, 65% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 514 (M+1), (ES-): 512 (M-1).

Schema 326 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (326g)

Etapa 1: Prepararea de 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridină (326b)

La o soluție de 1-(4-cloropiridin-2-il)etanonă **(326a)** (5,0 g, 32,1 mmoli; CAS# 60159-37-7) și Et_3N (9,76 g, 96 mmoli) în DCM (15 mL) la 0 °C s-a adăugat TMS-OTf (14,29 g, 64,3 mmoli) în DCM (2 mL) prin picurare în atmosferă de azot și s-a agitat la 0 °C timp de 2 h. Soluția s-a spălat cu H_2O (25 mL) și saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridină **(326b)** sub forma unui ulei portocaliu care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare fără purificare; MS (ES+): 228/230 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanonă (326c)

La o soluție de 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridină **(326b)** (din etapa 1 de mai sus) în MeCN (20 mL) s-a adăugat SelectFluor (14,80 g, 41,8 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc (30 mL) și H_2O (30 mL) și s-a continuat agitarea timp de 15 min. Stratul organic s-a separat și s-a extras cu EtOAc (2 x 25). Extractul organic combinat s-a spălat cu saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu EtOAc 0-2% în hexan) pentru a da 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanonă **(326c)** (1,80 g, 10,37 mmoli, 32,3% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,85 (s, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -235,43; MS (ES+): 174/176 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (326d)

La o soluție de 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanonă **(326c)** (600 mg, 3,46 mmoli), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (838 mg, 6,91 mmoli) s-a adăugat o soluție de $Ti(OEt)_4$ (2366 mg, 10,37 mmoli) în THF (20 mL) și s-a încălzit la 65 °C timp de 16 h sub azot. Soluția rezultată, de culoare roșu aprins, s-a răcit la -48 °C și s-a adăugat prin picurare la o soluție de $NaBH_4$ (436 mg, 11,52 mmoli) în THF (5 mL) la -48 °C și s-a agitat la -48 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție s-a stins cu atenție cu MeOH, s-a turnat în saramură (20 mL) și s-a agitat energic timp de 30 min. Solidul reziduul s-a îndepărtat prin filtrare, turta s-

a spălat cu EtOAc (50 mL) și stratul organic s-a separat. Stratul organic s-a spălat cu saramură (20 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) pentru a da (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(326d)** (127 mg, 13% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,48 (m, 3H), 1,15 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,53; MS (ES+) 279/281 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil (326e)

Compusul **326e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (219 mg, 0,501 mmoli) în dioxan (9 mL) utilizând (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(326d)** (127 mg, 0,456 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48 mg, 0,068 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (189 mg, 1,367 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0-50% în hexani) 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(326e)** (98 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 553 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 0,01, MeOH)

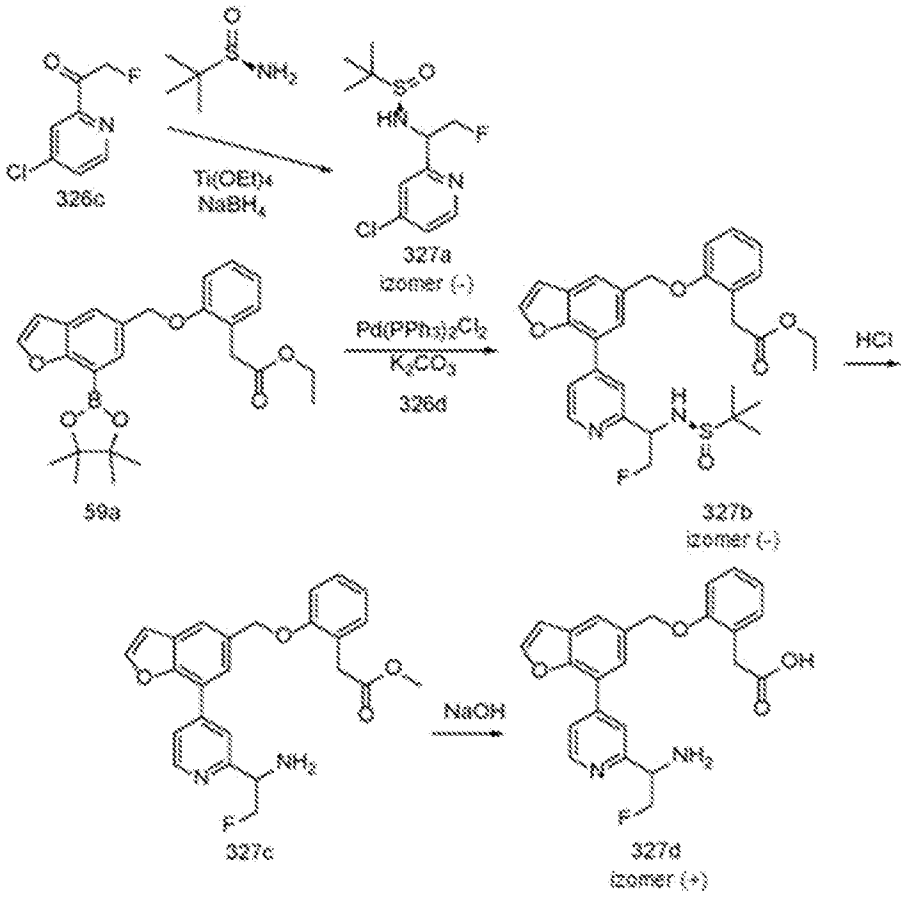
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (326f)

Compusul **326f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(326e)** (98 mg; din etapa 4 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan; 0,569 mL, 2,278 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu DMA 80 în diclorometan) 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(326t)** care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 435 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (326g)

Compusul **326g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(326f)** (din etapa 5 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând NaOH (55 mg, 1,367 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(326g)** (15 mg, 8% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 3H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,13 - 4,79 (m, 3H), 3,62 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -226,50; MS (ES+): 421 (M+1), (ES-): 419 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -9,23 (c = 0,13, MeOH).

Schema 327 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (327d)

Etapa 1: Prepararea de (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (327a)

Compusul **327a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 326 din 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanonă **(326c)** (500 mg, 2,88 mmoli), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (367 mg, 3,02 mmoli) utilizând o soluție de $Ti(OEt)_4$ (1314 mg, 5,76 mmoli) în THF (20 mL) și încălzind la 65 °C timp de 16 h sub azot, urmată de reducerea iminei obținute utilizând o soluție de $NaBH_4$ (436 mg, 11,52 mmoli) în THF (5 mL) și agitând la -48 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(327a)** (82 mg, 10% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,50 (m, 3H), 1,16 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,53; MS (ES+): 279/281 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -40,00 (c = 0,03, MeOH)

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (327b)

Compusul **327b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (141 mg, 0,324 mmoli) în dioxan (9 mL) utilizând (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(327a)** (82 mg, 0,294 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31 mg, 0,044 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (122 mg, 0,882 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0-50% în hexani) 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(327b)** (72 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 553 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -22,82 (c = 0,035, MeOH)

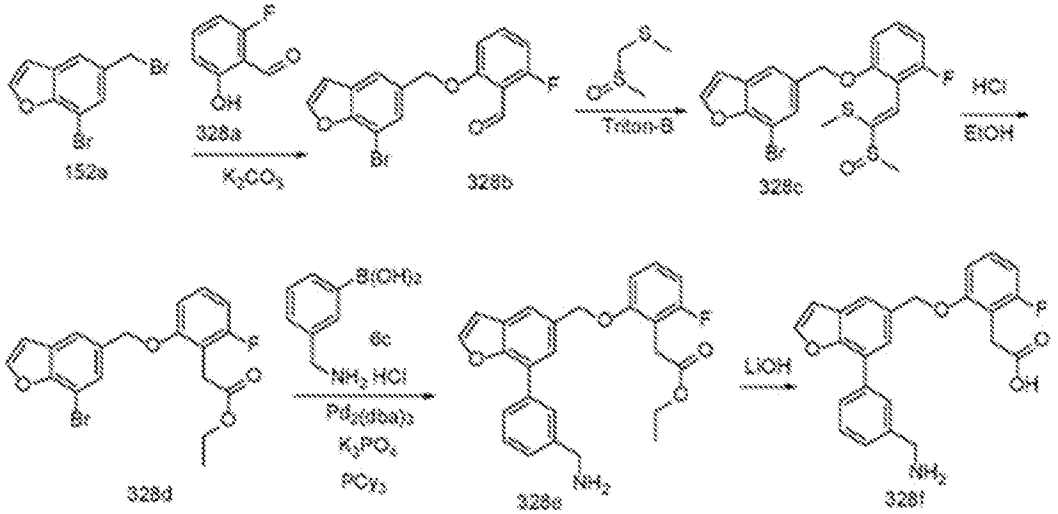
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil și etil esteri (327c)

Compusul **327c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(327b)** (72 mg; din etapa 2 de mai sus în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan; 0,588 mL, 2,353 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare un amestec de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil și etil esteri **(327c);** MS (ES+): 435 (metil, M+1), 449 (etil, M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (327d)

Compusul **327d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 dintr-un amestec de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil și etil esteri **(327c)** (din etapa 3 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând NaOH (47 mg, 1,177 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(327d)** (19 mg, 16% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 3H), 8,80 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,08 - 4,79 (m, 3H), 3,61 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 226,26; MS (ES+): 421 (M+1), 419 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +10,73 (c = 0,205, MeOH).

Schema 328 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetic (328f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehidă (328b)

Compusul **328b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,069 g, 7,14 mmoli) utilizând 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehidă **(328a)** (1 g, 7,14 mmoli), K_2CO_3 (2,96 g, 21,41 mmoli) în DMF (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehidă **(328b)** (2,05 g, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (dd, *J* = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (td, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 6,92 (ddt, *J* = 10,8, 8,4, 0,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115,52; MS (ES+): 370,9 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (328c)

Compusul **328c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehidă **(328b)** (2 g, 5,73 mmoli) în THF (30 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (1,139 g, 9,17 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 0,521 mL, 2,86 mmoli) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin

cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc 0-100% în hexan) 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(328c)** (795 mg, 31% randament) sub forma unui gel incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 110,68.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil (328d)

Compusul **328d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(328c)** (790 mg, 1,735 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 2,169 mL, 8,67 mmoli) și încălzind la reflux timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu acetat de etil 0 la 100% și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil **(328d)** (626 mg, 89% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,4, 7,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 9,3, 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,82.

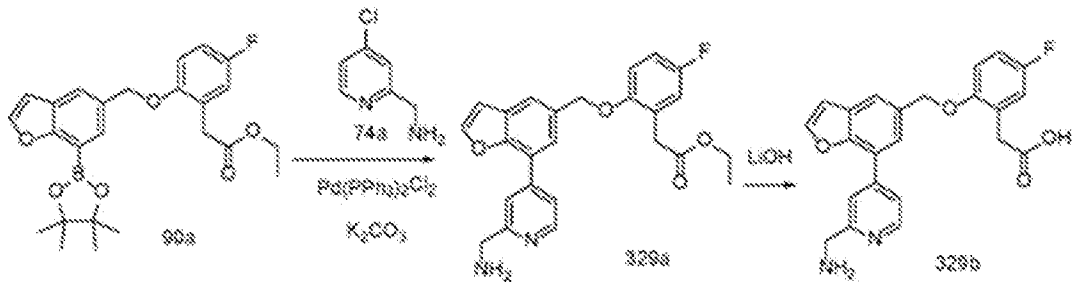
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil (328e)

Compusul **328e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil (328d) (300 mg, 0,737 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (167 mg, 1,105 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 1,7 mL, 2,21 mmoli), triciclohexilfosfină (62 mg, 0,221 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând 0 la 100% DMA80 în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil **(328e)** (176 mg, 55% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -116,84; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetic (328f)

Compusul **328f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetat de etil **(328e)** (175 mg, 0,404 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând 2N hidroxid de litiu (0,807 mL, 1,615 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetic **(328f)** (57 mg, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,60; MS (ES+): 406,1 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,1,25H_2O: C, 62,07; H, 5,10; N, 3,02; Găsit: C, 62,26; H, 4,88; N, 3,07.

Schema 329 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (329b)

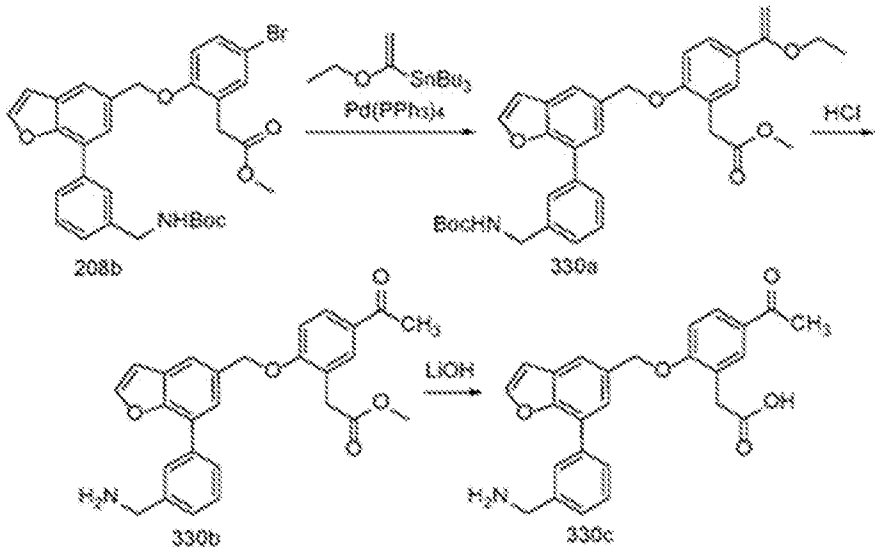
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (329a)

Compusul **329a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(90a)** (0,21 g, 0,46 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,10 g, 0,69 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,05 g, 0,07 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(329a)** (0,12 g, 59% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 435,2 (M+1); MS (ES-): 433,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (329b)

Compusul **329b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(329a)** (0,12 g, 0,27 mmoli) în MeOH/THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (0,09 g, 2,17 mmoli) în apă (1mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(329b)** (0,07 g, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,05; MS (ES+): 407,9 (M+1); Analiza a calculat pentru: $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,75HCl,1,5H_2O: C, 55,56; H, 4,81; Cl, 12,48; N, 5,63; Găsit: C, 55,22; H, 4,58; Cl, 12,48; N, 5,67.

Schema 330 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (330c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetat de metil (330a)

La o soluție de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (208b) (0,2 g, 0,35 mmoli) în DMF (4 mL) s-a adăugat tributil(1-etoxivinil)stanan (0,153 mL, 0,45 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 g, 0,03 mmoli), amestecul rezultat s-a agitat la 100 °C timp de 2 h în atmosferă de argon. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu apă (2 x 50 mL), saramură (50 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a evaporat la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-50%] pentru a furniza 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetat de metil **(330a)** (0,05 g, 25% randament) sub forma unui solid alb.; MS (ES+): 494,9 (M-Boc+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (330b)

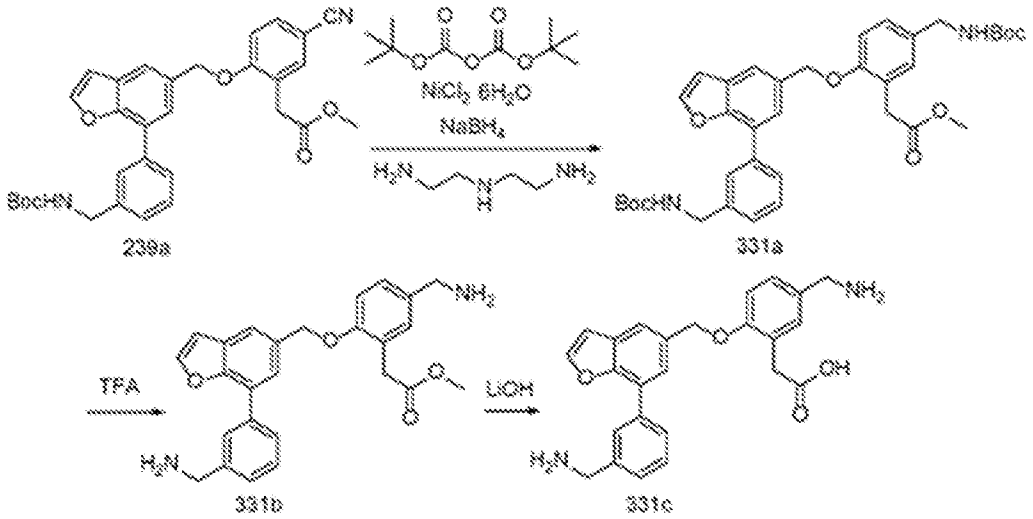
Compusul **330b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetat de

metil **(330a)** (0,05 g, 0,09 mmoli) în metanol (3 mL) utilizând acid clorhidric (4M în 1,4-dioxan, 0,66 mL, 2,62 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(330b)** (0,04 g, 100% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES+): 440,0 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (330c)

Compusul **330c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(330b)** (0,05 g, 0,11 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,04 g, 0,90 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0-50%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(330c)** (0,02 g, 41% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,28 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 3H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,51 (s, 3H); MS (ES+): 430,0 (M+1).

Schema 331 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (331c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (331a)

Compusul **331a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetat de metil **(239a)** (0,06 g, 0,11 mmoli) în metanol anhidru (5 mL) utilizând clorură de nichel(II) hexahidrat (7 mg, 0,03 mmoli), dicarbonat de di-terț-butil [(Boc)$_2$O)] (0,08 g, 0,34 mmoli), borohidrură de sodiu (0,03 g, 0,68 mmoli) și stingând cu N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,03 mL, 0,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 4 g, eluând cu acetat de etil/hexani de la 0 la 60%) 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(331a)** (0,03 g, 47% randament) sub forma unei ceruri galben pal; MS (ES+): 531,0 (M-Boc+1).

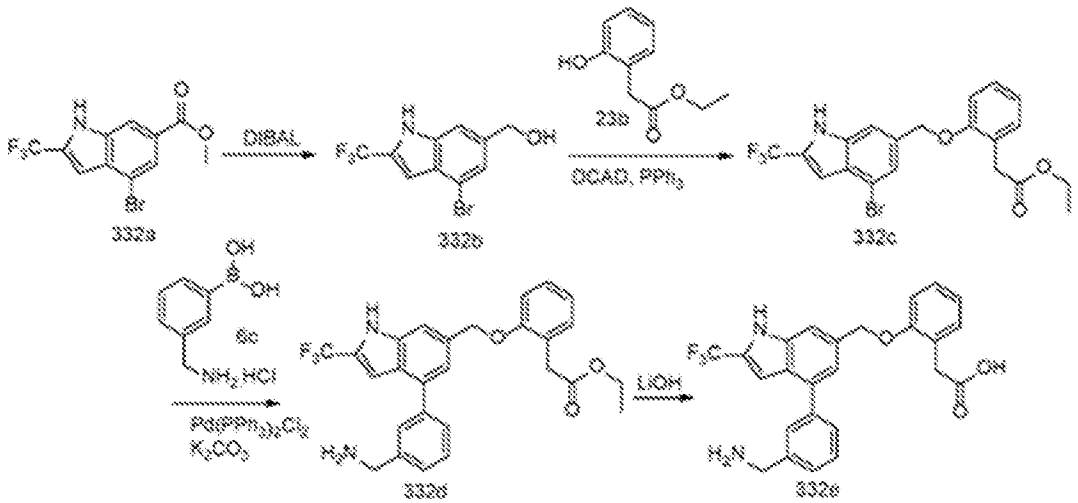
Etapa 2: Prepararea de 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (331b)

Compusul **331b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(5-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(331a)** (0,03 g, 0,05 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,08 mL, 1,08 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0-50%] 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(331b)** (0,02 g, 100% randament) sub forma unei ceruri limpezi; MS (ES+): 431,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (331c)

Compusul **331c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(331b)** (0,04 g, 0,09 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,03 g, 0,74 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(331c)** (0,02 g, 47% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 8,26 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,2 (M+1); MS (ES-): 415,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{24}N_2O_4$,3HCl,2H_2O: C, 55,25; H, 5,94; Cl, 13,05; N, 5,15; Găsit: C, 54,92; H, 5,64; Cl, 13,41; N, 5,17.

Schema 332



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (332e)

Etapa 1: Prepararea de (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol (332b)

Compusul **332b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(332a)** (1,29 g, 4,01 mmoli; CAS#2089041-22-3; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Yang, Xinye și colab.; în Faming Zhuanli Shenqing, 106478500, 08 mar 2017) în DCM (25 mL) utilizând DIBAL-H 1 M în DCM (10,01 mL, 10,01 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-50% în hexan) (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol **(332b)** (1,05 g, 89% randament) sub forma unui solid brun; MS (ES-): 293,0 & 291,9 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (332e)

Compusul **332c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol **(332b)** (0,5 g, 1,70 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (0,58 g, 2,21 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,40 g, 2,21 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 0,81 g, 2,21 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [coloană silica gel 12 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexani de la 0-30%] 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(332e)** (0,15 g, 19% randament) sub forma unui ulei alb; MS (ES-): 456,0 & 454,0 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (332d)

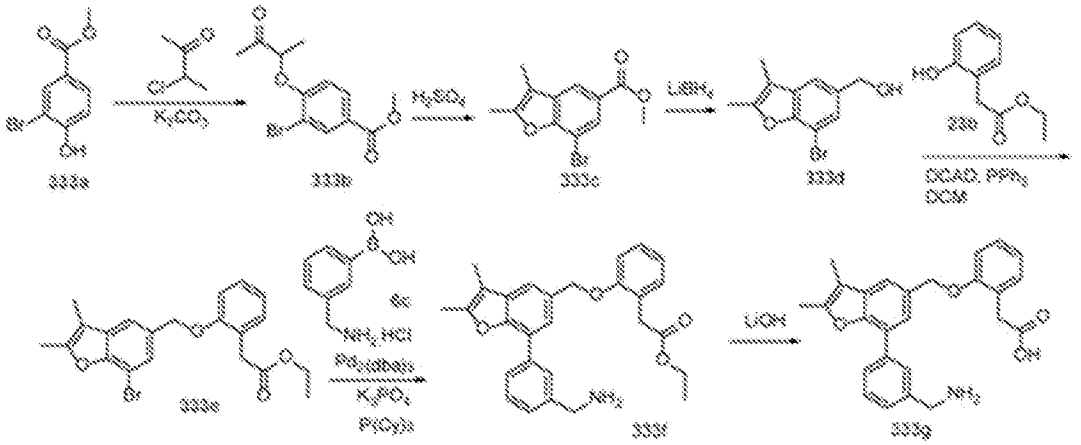
Compusul **332d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(332e)** (0,15 g, 0,33 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,09 g, 0,49 mmoli), o soluție de K_2CO_3

(0,46 g, 0,99 mmoli) în apă (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,04 g, 0,05 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 90 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-30%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(332d)** (0,1 g, 63% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 483,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (332e)

Compusul **332e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(332d)** (0,1 g, 0,21 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,04 g, 0,83 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(332e)** (3 mg, 3% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 58,73; MS (ES+): 455,1 (M+1); MS (ES-): 453,1 (M-1).

Schema 333 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (333g)

Etapa 1: Prepararea de 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoat de metil (333b)

La o soluție de 3-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(333a)** (50g, 216 mmoli) și 3-clorobutan-2-onă (21,86 mL, 216 mmoli) în acetonă anhidră (240 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (90 g, 649 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 24 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și solid obținute s-a îndepărtat prin filtrare. Filtratul s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a recristalizat din amestecul de acetonă-hexan. Solidul s-a colectat prin filtrare și licoarea mumă s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel, 320 g, eluând cu acetat de etil/hexani de la 0 la 30%)] pentru a da 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoat de metil **(333b)** (56,1 g, 86% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilat de metil (333e)

La 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoat de metil **(333b)** (56 g, 186 mmoli) s-a adăugat acid sulfuric (41,7 mL, 744 mmoli) la temperatură de rece gheață. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră și s-a încălzit la 50°C timp de 1 h. Amestecul s-a recristalizat din EtOH pentru a da 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(333e)** (29,5 g, 56% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de (7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol (333d)

Compusul **333d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(333e)** (10 g, 35,3 mmoli) în THF (150 mL) utilizând $LiBH_4$ (17,66 mL, 70,6 mmoli) și MeOH (2,86 mL, 70,6 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-60%] (7-bromo-

2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol (**333d**) (7,05 g, 78% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 5,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 5,8, 0,7 Hz, 2H), 2,41 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,13 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (333e)

Compusul **333e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol **(333d)** (1 g, 3,92 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (1,131 g, 4,31 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,777 g, 4,31 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,583 g, 4,31 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(333e)** (704 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,42 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

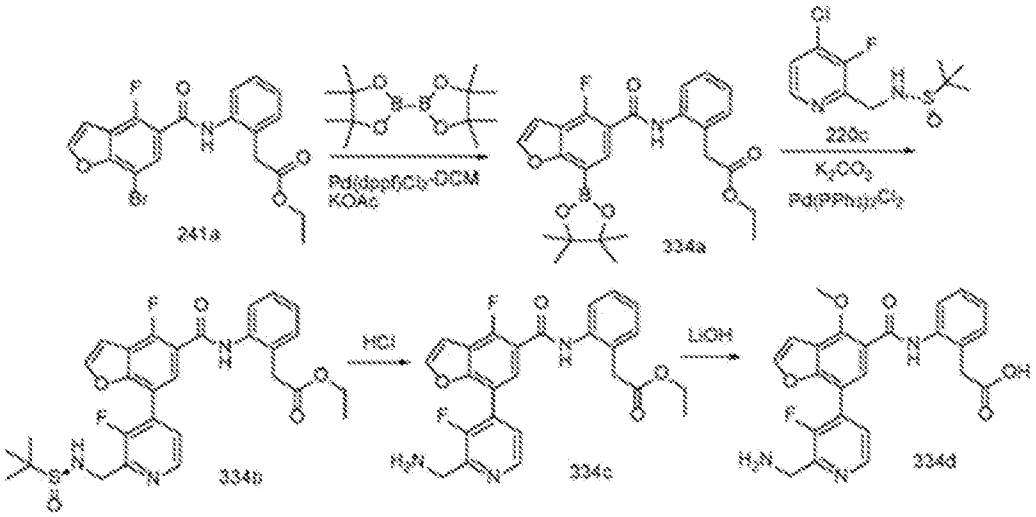
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (333f)

Compusul **333f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(333e)** (300 mg, 0,719 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (163 mg, 1,078 mmoli), fosfat de tripotasiu (1,3M, 1,7 mL, 2,2 mmoli), triciclohexilfosfină (61 mg, 0,216 mmoli) și $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 125 °C timp de 60 min într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu DCM/DMA80] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(333f)** (164 mg, 51% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,41 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,2 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (333g)

Compusul **333g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(333f)** (160 mg, 0,361 mmoli) în MeOH/THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție apoasă de hidroxid de litiu 1 N (1,082 mL, 1,082 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(333g)** (120 mg, 80% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,64 - 7,47 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ES+): 416,2 (M+1); (ES-): 414,0 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; găsit: C, 67,03; H, 5,89; Cl, 7,53; N, 3,04.

Schema 334 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (334d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (334a)

Compusul **334a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(241a)** (193 mg, 0,459 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (178 mg, 0,701 mmoli), acetat de potasiu (165 mg, 1,681 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-DCM (66 mg, 0,081 mmoli) în dioxan anhidru (6 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%] 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334a)** (128 mg, 60% randament) sub formă de ulei galben pal. MS (ES+): 468,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (334b)

Compusul **334b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334a)** (128 mg, 0,274 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (82 mg, 0,310 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (45 mg, 0,064 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (134 mg, 0,970 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA/DCM de la 0-80%] 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334b)** (156 mg, 100% randament) sub formă de ulei galben; MS (ES+): 570,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil (334c)

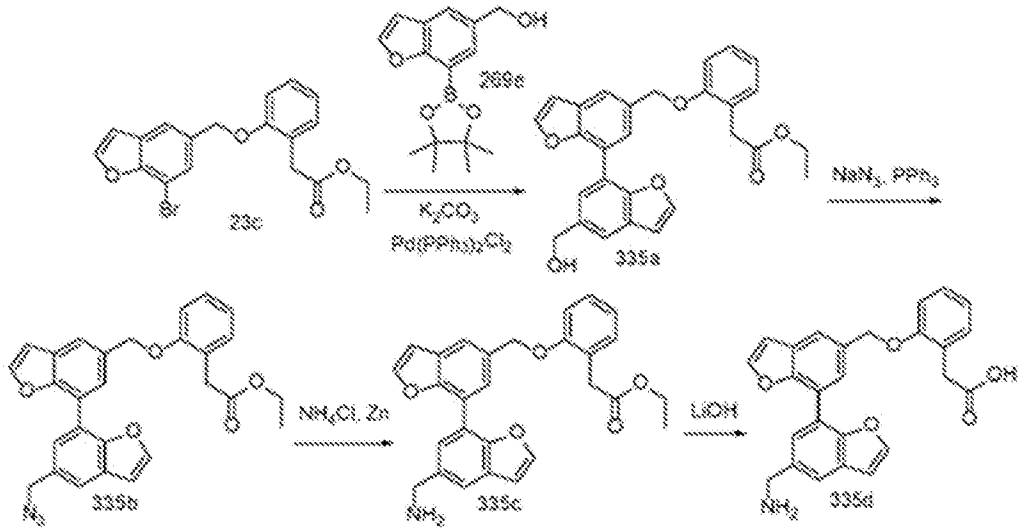
Compusul **334c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334b)** (156 mg, 0,274 mmoli) în metanol (8 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,3 mL, 1,200 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-100%] 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334c)** (31 mg, 25% randament) sub formă de ulei galben pal. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic (334d)

Compusul **334d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetat de etil **(334c)** (31 mg, 0,069 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (46 mg, 1,10 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-

4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetic **(334d)** (11 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 1H), 4,31 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 450,1 (M+1); MS (ES-): 448,1 (M-1).

Schema 335 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic (335d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (335a)

Compusul **335a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(23c)** (464 mg, 1,192 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (329 mg, 1,200 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (111 mg, 0,158 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (530 mg, 3,83 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(12 g), eluând cu acetat de etil în hexani din 10-80%] 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(335a)** (357 mg, 66% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = *7,4,* 1,1 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (335b)

La o soluție de 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(335a)** (352 mg, 0,771 mmoli) în CCl_4 (8 mL) DMF (2 mL) s-a adăugat NaN_3 (82 mg, 1,261 mmoli) și PPh_3 (486 mg, 1,853 mmoli) și s-a încălzit la 90°C timp de 3 h. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei, s-a stins cu apă (10 mL) și s-a agitat timp de 10 min. Amestecul de reacție s-a diluat cu acetat de etil și s-a spălat cu apă, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(12 g), eluând cu DMA/DCM de la 0-50%] pentru a furniza 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(335b)** (253 mg, 68% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,87 - 7,67 (m, 4H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,83 (q, J= 7,1, 1,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,90 (t, J= 7,1, 2,6 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (335c)

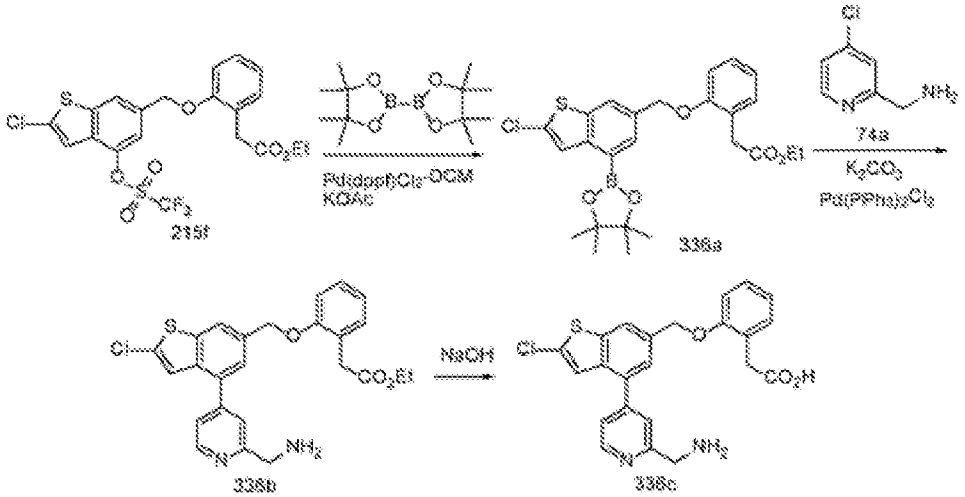
La soluția de 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(335b)** (195 mg, 0,405 mmoli) în EtOH (8 mL), apă (3 mL) s-a adăugat clorură de amoniu (113 mg, 2,112 mmoli), Zinc (90 mg, 1,376 mmoli) și s-a încălzit la reflux timp de 90 min. Reacția s-a agitat la temperatura camerei și s-a concentrat în vid pentru a îndepărta etanol. Reziduul s-a dizolvat în acetat de etil s-a spălat cu

saramură, s-a uscat s-a filtrat și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] pentru a da 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(335c)** (72 mg, 39,0% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic (335d)

Compusul **335d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (335c) (70 mg, 0,154 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (68 mg, 1,62 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetic **(335d)** (51 mg, 78% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 2H), 8,02 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 3H), 6,84 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 428,2 (M+1); MS(ES-): 426,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.H_2O:C, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; Găsit: C, 64,54; H, 4,84; Cl, 7,59; N, 2,89.

Schema 336 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (336c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo [b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (336a)

Compusul **336a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**215f**) (200 mg, 0,393 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (150 mg, 0,589 mmoli), acetat de potasiu (116 mg, 1,179 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(32 mg, 0,039 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc 0-4% în hexan] 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(336a)** (117 mg, 61% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,90 (dq, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,40 (s, 12H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (336b)

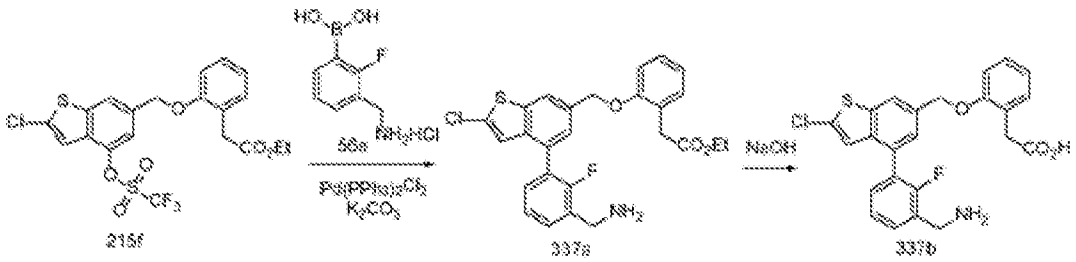
Compusul **336b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(336a)** (154 mg, 0,316 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (50 mg,

0,348 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,032 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (131 mg, 0,949 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(12 g), eluând cu MeOH 0-4% în DCM] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(336b)** (23 mg) sub forma unui ulei galben pal (23 mg); MS (ES+): 467/469 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (336c)

Compusul **336c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(336b)** (23 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de NaOH (63,3 mg, 1,582 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(336c)** (14 mg, 10% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,15 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H). Puritate HPLC: 100%; MS (ES+): 439/441 (M+1), (ES-): 437/439 (M-1).

Schema 337 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (337b)

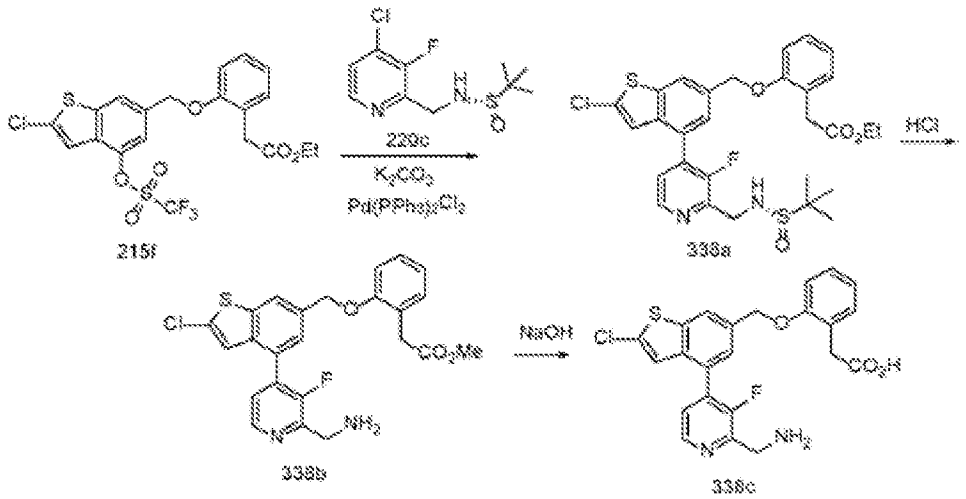
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (337a)

Compusul **337a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**215f**) (143 mg, 0,281 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (64 mg, 0,309 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,028 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (117 mg, 0,843 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH 0-4% în DCM] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**337a**) (62 mg) sub forma unui ulei galben deschis limpede (62 mg); MS (ES+): 484/486 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (337b)

Compusul **337b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(337a)** (62 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de NaOH (23 mg, 0,562 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(337b)** (45 mg, 35% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 456/458 (M+1); (ES-): 454/456 (M-1).

Schema 338 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (338c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (338a)

Compusul **338a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**215f**) (117 mg, 0,240 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (70,0 mg, 0,264 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,024 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (100 mg, 0,721 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu 0-2% MeOH în DCM] 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(338a)** (145 mg) sub forma unui ulei galben pal (145 mg); MS (ES+) 589/591; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +20,0 (c = 0,03, MeOH)

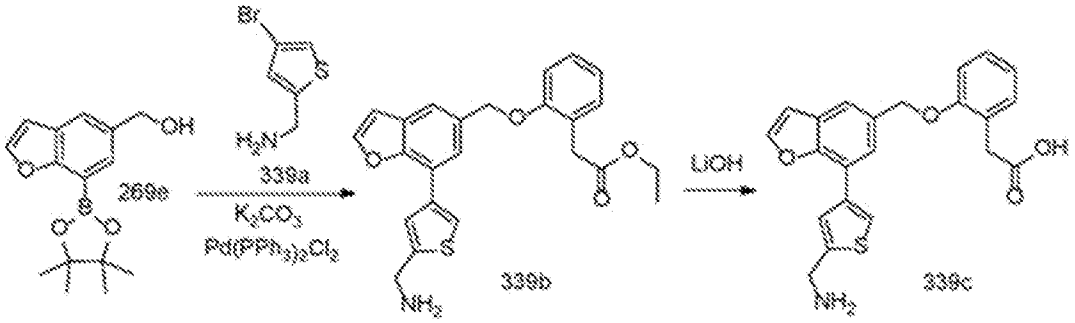
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil (338b)

Compusul **338b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(338a)** (145 mg, din etapa 1 de mai sus) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,18 mL, 0,721 mmoli) și încălzind la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH 0-6% în DCM] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil (**338b**) (25 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 471/473 (metil ester, M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic (338c)

Compusul **338c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(338b)** (25 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (2 mL), THF (1 mL) utilizând o soluție de NaOH (28,8 mg, 0,721 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetic **(338c)** (13 mg, 12% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 457/459, (ES-): 455/457.

Schema 339 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (339c)

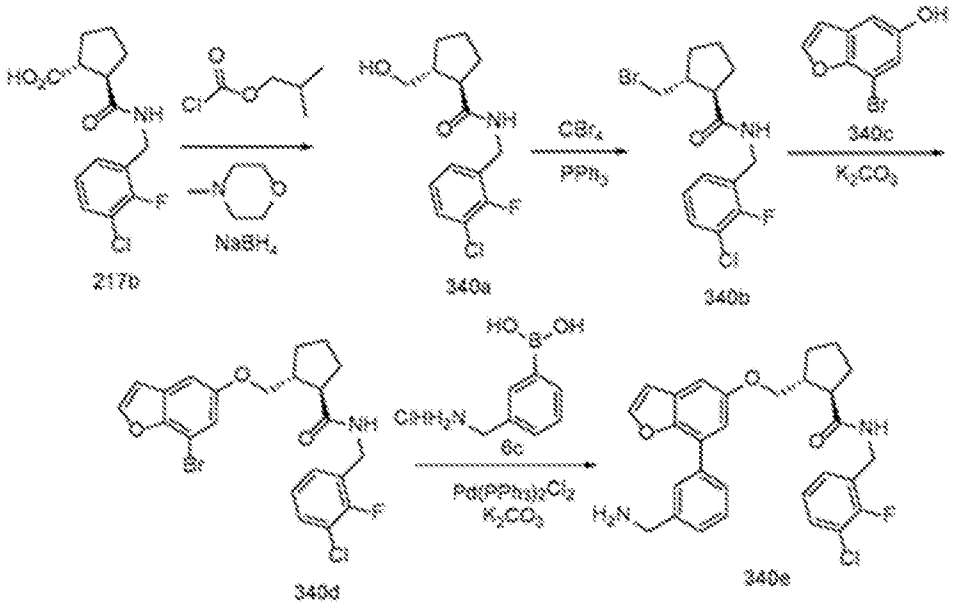
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (339b)

Compusul **339b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (4-bromotiofen-2-il)metanamină **(339a)** (300 mg, 1,562 mmoli; CAS# 479090-38-5) în dioxan (5 mL) utilizând (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (496 mg, 1,137 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (127 mg, 0,181 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (498 mg, 3,60 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH/DCM de la 0-20%] 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(339b)** (475 mg, 99% randament) sub forma unui ulei galben. MS(ES+): 422,1 (M+1), MS(ES-): 420,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (339c)

Compusul **339c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(339b)** (380 mg, 0,902 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (152 mg, 3,62 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(339c)** (155 mg, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 / D_2O) δ 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 394,1 (M+1); MS (ES-): 392,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{22}H_{19}NO_4S$. HCl,1,25 H_2O: C, 58,40; H, 5,01; Cl, 7,84; N, 3,10; Găsit: C, 58,52; H, 5,07; Cl, 8,09, N, 3,20.

Schema 340 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (*trans*)-2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă (340e)

Etapa 1: Prepararea de (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(hidroximetil)ciclopentancarboxamidă (340a)

Compusul **340a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentancarboxilic **(217b)** (1,2 g, 2,91 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,202 g, 2,002 mmoli) în THF (15 mL), cloroformiat de izobutil (0,262 mL, 2,002 mmoli) și $NaBH_4$ (0,189 g, 5,0 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(hidroximetil)ciclopentancarboxamidă **(340a)** (0,30 g, 63% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (t, J = 5,9 Hz, 0H), 7,47 (td, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,08 (m, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,34 (qd, J = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 2,35 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (h, J = 7,3 Hz, 1H), 1,93 - 1,43 (m, 4H), 1,33 (dq, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 286/288 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă (340b)

Compusul **340b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 152 din (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-2-(hidroximetil)ciclopentancarboxamidă **(340a)** (0,30 g, 1,050 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,303 g, 1,155 mmoli), CBr_4 (0,383 g, 1,155 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(340b)** (0,21 g, 57% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 348/350 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă (340d)

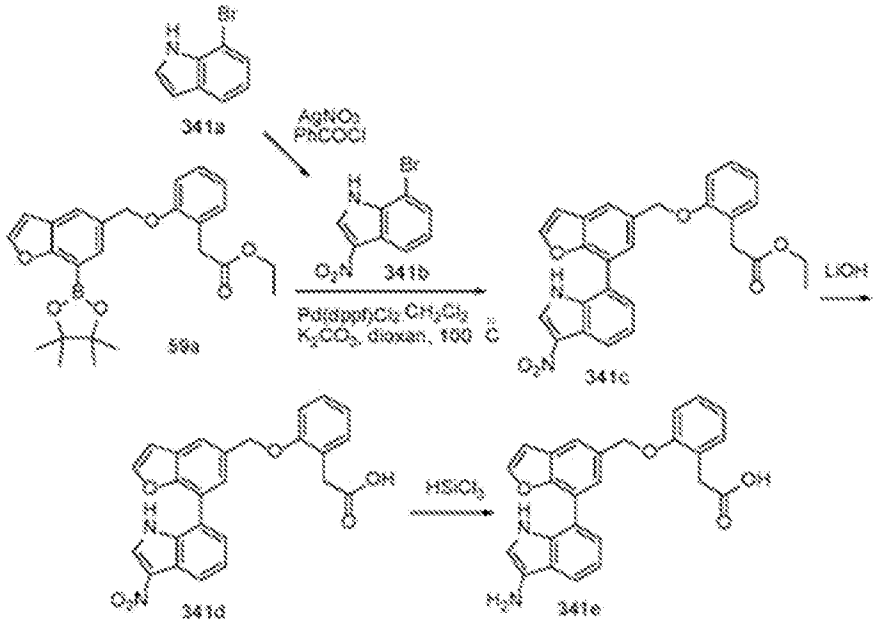
Compusul **340d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(340b)** (0,21 g, 0,602 mmoli) utilizând 7-bromobenzofuran-5-ol **(340e)** (0,128 g, 0,602 mmoli; CAS#603311-31-5), K_2CO_3 (0,250 g, 1,807 mmoli) în MeCN (10 mL) și încălzind la 80 °C timp de 5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-30% în hexan) (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(340d)** (150 mg, 52% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,9, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,7, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m,

2H), 1,97 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 4H), 1,45 (dt, J = 13,0, 7,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,58; MS (ES+): 480/482 (M+1), (ES-): 478/480 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de (*trans*)-2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă (340e)

Compusul **340e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(340d)** (150 mg, 0,312 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (64 mg, 0,343 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,031 mmoli) și K_2CO_3 (129 mg, 0,936 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu metanol în DCM] urmată de purificare prin cromatografie rapidă pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) (*trans*)-2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(340e)** (108 mg, 68% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 2,56 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,51 (dt, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,60; MS (ES+): 507/509 (M+1), (ES-): 505/507 (M-1).

Schema 341 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (341e)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-3-nitro-1H-indol (341b)

La o suspensie de 7-bromo-1H-indol **(341a)** (2,0 g, 10,20 mmoli; CAS#: 51417-51-7) AgNOs (1,9 g, 11,18 mmoli) în acetonitril (16 mL) la 0°C s-a adăugat clorură de benzoil (1,35 mL, 11,63 mmoli) și s-a agitat la 0°C timp de 45 min. Amestecul s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată apoasă de NaHCOs, soluție 2 M de HCl, s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-60%] urmată de purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (150g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a furniza 7-bromo-3-nitro-1H-indol **(341b)** (547 mg, 22% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (341c)

La o soluție degazificată de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (377 mg, 0,864 mmoli) în dioxan (5 mL) s-a adăugat 7-bromo-3-nitro-1H-indol **(341b)** (202 mg, 0,838 mmoli), Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2Adduct (109 mg, 0,133 mmoli) și K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmoli) în apă (0,5 mL). Amestecul s-a degazificat și s-a umplut cu argon, apoi s-a încălzit la 100 °C peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EA, s-a spălat cu apă și saramură. Stratul organic s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EA/hex de la 0-60%] pentru a da 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (341c) (394 mg, 100% randament) sub forma unui sirop galben. MS (ES+): 471,1 (M+1), MS (ES-): 469,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (341d)

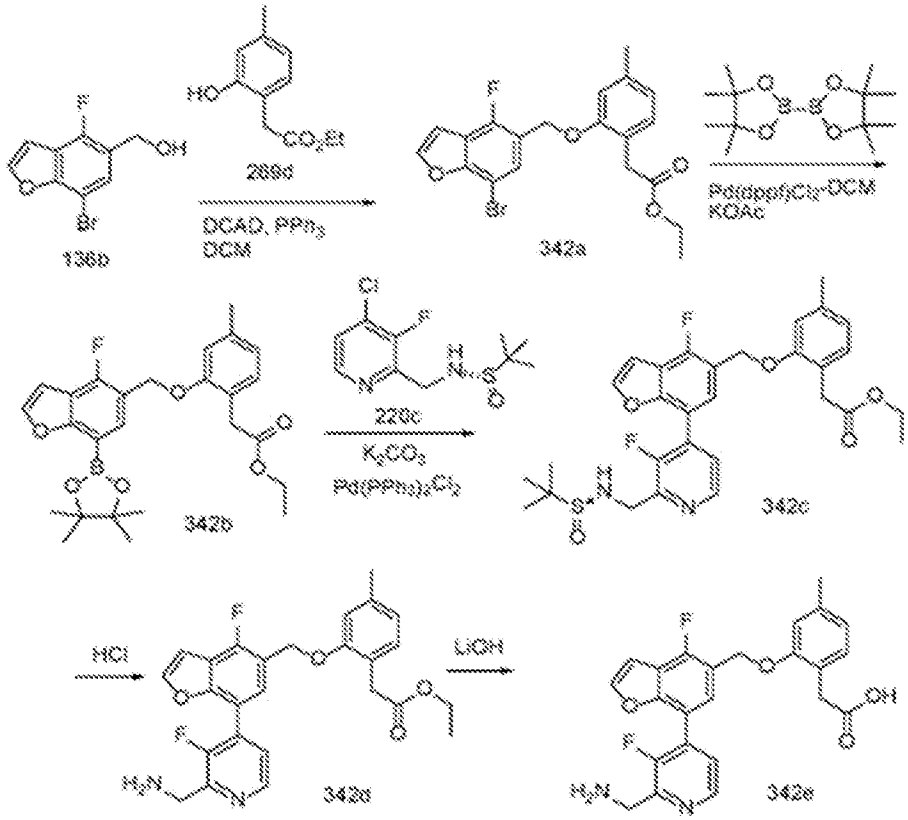
Compusul **341d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(341c)** (50 mg, 0,106 mmoli) în MeOH (3 mL), THF (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (15 mg, 0,357 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(341d)** (47 mg, 100% randament) sub forma unui solid galben. MS (ES+): 443,1 (M+1); MS (ES-): 441,1 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (341e)

La o soluție de acid 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (341d)

(44 mg, 0,099 mmoli), DIEA (0,128 mL, 0,735 mmoli) în acetonitril anhidru (3 mL) s-a adăugat triclorosilan (0,13 mL, 1,267 mmoli) la 0 °C și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] pentru a furniza acid 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(341e)** (8 mg, 20% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,22 (s, 2H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,99 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J= 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 413,1 (M+1); MS (ES-): 411,1 (M-1).

Schema 342 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (342e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (342a)

Compusul **342a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (1,0 g, 4,08 mmoli) în DCM (40 mL) utilizând trifenilfosfină (1,177 g, 4,49 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (0,951 g, 4,90 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,648 g, 4,49 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%) 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342a)** (972 mg, 57% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-$d6$) δ -124,72.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (342b)

Compusul **342b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342a)** (472 mg, 1,120 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (427 mg, 1,681 mmoli), acetat de potasiu (330 mg, 3,36 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(137 mg, 0,168 mmoli) în dioxan anhidru (10 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-40%] 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342b)** (466 mg, 89% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,91 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,10.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (342c)

Compusul **342c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342b)** (460 mg, 0,982 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (312 mg, 1,179 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (103 mg, 0,147 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (407 mg, 2,95 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342c)** (561 mg, 100% randament) sub forma unui ulei brun. MS (ES+): 571,2 (M+1).

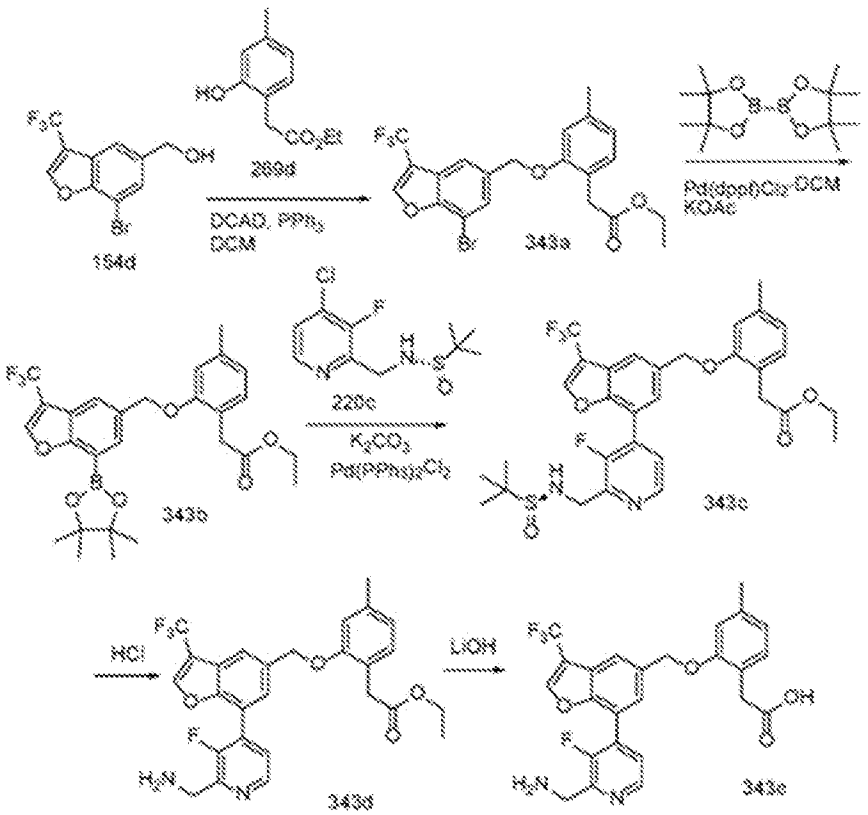
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (342d)

Compusul **342d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342c)** (555 mg, 0,973 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 1 mL, 4,00 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342d)** (268 mg, 59% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 3,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,08, -130,74. MS (ES+): 467,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (342e)

Compusul **342e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342d)** (263 mg, 0,564 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (89 mg, 2,121 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(342e)** (166 mg, 67% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 8,73 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H), 8,63 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,67 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,65 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 121,44, -128,49; MS (ES+): 439,1 (M+1); MS (ES-): 437,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}F_2N_2O_4$,1,1HCl,0,25H_2O: C, 59,68; H, 4,51; Cl, 8,07; N, 5,80; Găsit: C, 59,61; H, 4,19; Cl, 8,21; N, 5,87.

Schema 343 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (343e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (343a)

Compusul **343a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (1,4 g, 4,74 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,369 g, 5,22 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (1,106 g, 5,69 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,916 g, 5,22 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu (EtOAc: MeOH 9:1)/hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343a)** (953 mg, 43% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,24.

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (343b)

Compusul **343b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343a)** (493 mg, 1,046 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (398 mg, 1,569 mmoli), acetat de potasiu (308 mg, 3,14 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(128 mg, 0,157 mmoli) în dioxan anhidru (10 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-40%] 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(343b)** (534 mg, 98% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -57,99.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (343c)

Compusul **343c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(343b)** (513 mg, 0,990 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (314 mg, 1,188 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (104 mg, 0,148 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (410 mg, 2,97 mmoli) în apă (0,6 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (**343c**) (614 mg, 100% randament) sub forma unui ulei brun. MS (ES+): 621,2 (M+1).

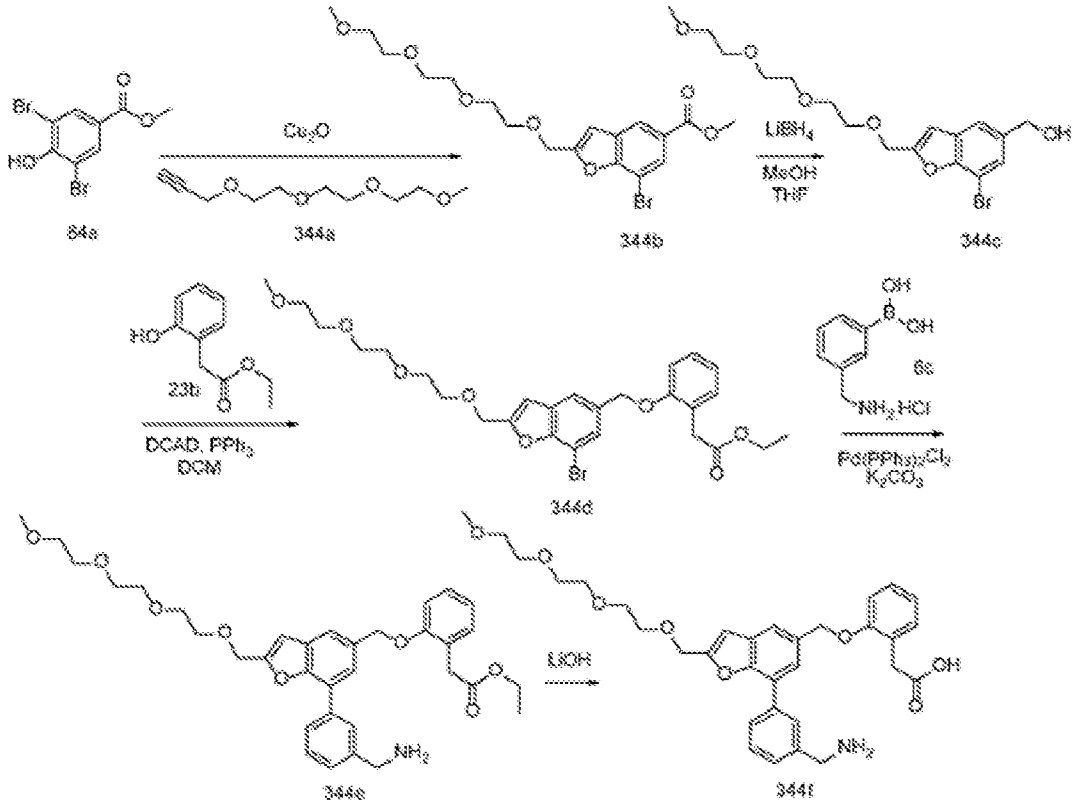
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (343d)

Compusul **343d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343c)** (610 mg, 0,983 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 1 mL, 4,00 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343d)** (302 mg, 60% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (q, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,02 - 0,88 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,09, -130,71; MS (ES+): 517,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (343e)

Compusul **343e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343d)** (300 mg, 0,581 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (97 mg, 2,323 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(343e)** (165 mg, 58% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 58,03, -128,51; MS (ES+): 489,1 (M+1); MS (ES-): 487,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{20}F_4N_2O_4$,1,3HCl.H_2O: C, 54,22; H, 4,24; Cl, 8,32; N, 5,06; Găsit: C, 54,29; H, 4,12; Cl, 8,50, N, 5,05.

Schema 344 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,1 1-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (344f)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilat de metil (344b)

Compusul **344b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (7,66 g, 24,72 mmoli) în piridină (150 mL) 2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-ină **(344a)** (5 g, 24,72 mmoli), oxid de cupru(I) (1,769 g, 12,36 mmoli) și încălzind la 120 °C timp de 3 h în vas etanș de 350 mL într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (80 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-80%] 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(344b)** (7,5 g, 70% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (*d, J* = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 6H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol (344c)

Compusul **344c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilat de metil **(344b)** (3,7 g, 8,58 mmoli) în THF (40 mL) utilizând $LiBH_4$ (6,43 mL, 25,7 mmoli, soluție 4 M în THF) și MeOH (1,041 mL, 25,7 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc 0-60% în hexan] (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol **(344c)** (3,1 g, 90% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (dd, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 6H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,22 (s, 3H); MS (ES+): 436,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (344d)

Compusul **344d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol **(344c)** (1,85 g, 4,59 mmoli) în DCM (50 mL) utilizând trifenilfosfină (1,32 g, 5,05 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,91 g, 5,05 mmoli) și

diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,85 g, 5,05 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-80%] 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(344d)** (1,3 g, 50% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 587,1 și 589,1 (M+Na).

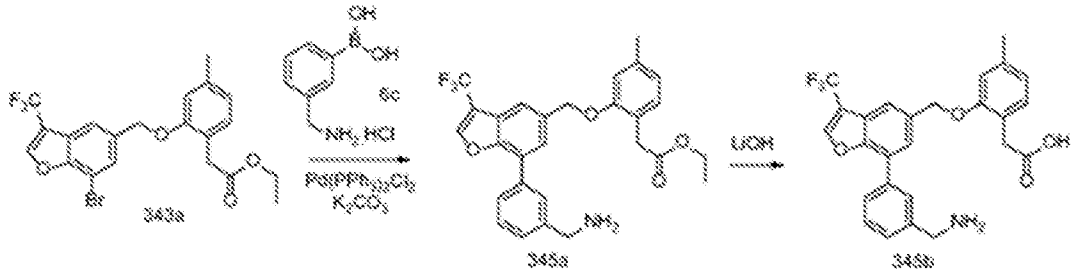
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (344e)

Compusul **344e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(344d)** (500 mg, 0,88 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (298 mg, 1,592 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (367 mg, 2,65 mmoli) în apă (3 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (93 mg, 0,13 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(344e)** (186 mg, 36% randament) sub forma unui ulei limpede, MS (ES+): 592,3 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (344f)

Compusul **344f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(344e)** (93 mg, 0,157 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (111 mg, 2,65 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [EZ-PREP, coloană C-18, 30 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(344f)** (80 mg, 85% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,50 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 6H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H); MS (ES+): 564,3 (M+1); (ES-): 562,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{32}H_{37}NO_8$.HCl.H_2O: C, 62,18; H, 6,52; Cl, 5,74; N, 2,27; Găsit: C, 61,84; H, 6,47; Cl, 5,89; N, 2,37.

Schema 345 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (345b)

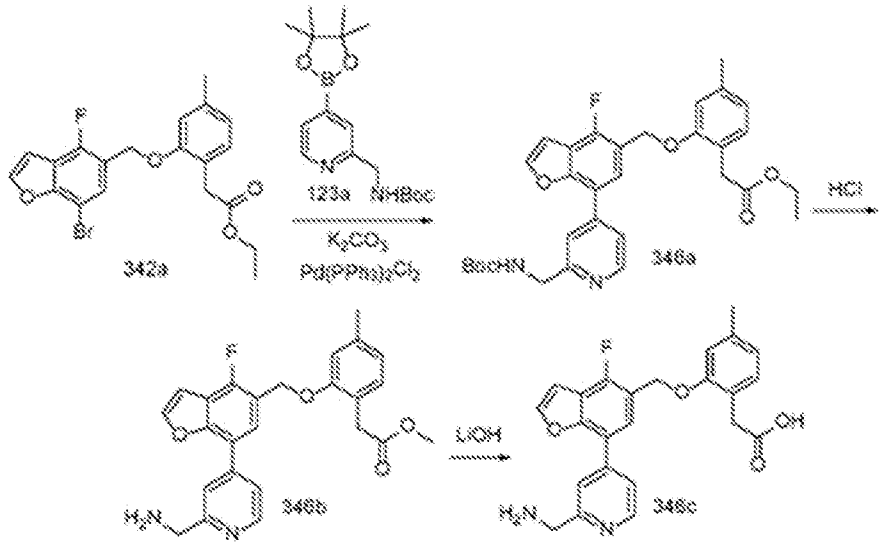
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (345a)

Compusul **345a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343a)** (147 mg, 0,312 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric (6c) (71 mg, 0,468 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (129 mg, 0,936 mmoli) în apă (,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (33 mg, 0,047 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(345a)** (104 mg, 67% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,66 (m, 4H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08. MS (ES+): 498,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (345b)

Compusul **345b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(345a)** (101 mg, 0,203 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (60 mg, 1,43 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(345b)** (69 mg, 72% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,83 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 5,0, 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01; MS (ES+): 470,1 (M+1); MS (ES-): 468,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{22}F_3NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 61,18; H, 4,64; Cl, 6,95; N, 2,74; Găsit: C, 61,17; H, 4,48; Cl, 6,91; N, 2,72.

Schema 346 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (346c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (346a)

Compusul **346a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342a)** (186 mg, 0,442 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (221 mg, 0,662 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (47 mg, 0,066 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (183 mg, 1,325 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(346a)** (242 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 549,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil (346b)

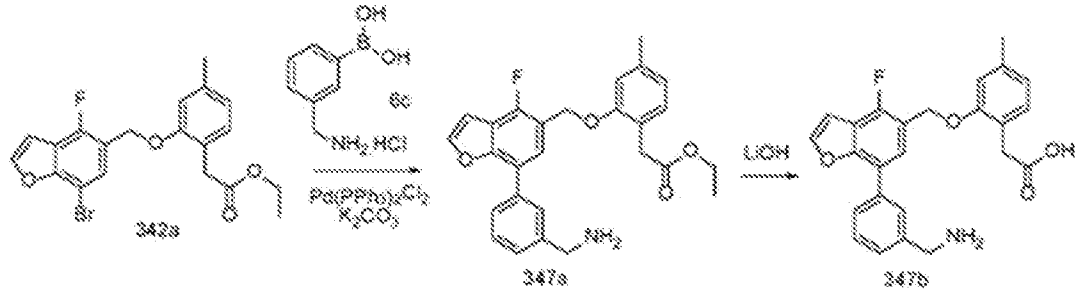
Compusul **346b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(346a)** (240 mg, 0,437 mmoli) în metanol (6 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,6 mL, 2,4 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil **(346b)** (152 mg, 80% randament) sub formă de ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 1,3

Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -122,71. MS (ES+): 435,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (346c)

Compusul **346c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil **(346b)** (150 mg, 0,334 mmoli) în MeOH (6 mL), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (88 mg, 2,097 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(346c)** (128 mg, 91% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 3H), 8,18 (dd, J = 4,1, 2,0 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,60 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,99; MS (ES+): 421,1 (M+1); MS (ES-): 419,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,9HCl,1,25H_2O: C, 56,28; H, 5,00; Cl, 13,15; N, 5,47; Găsit: C, 56,15; H, 4,64; Cl, 13,06; N, 5,31.

Schema 347 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (347b)

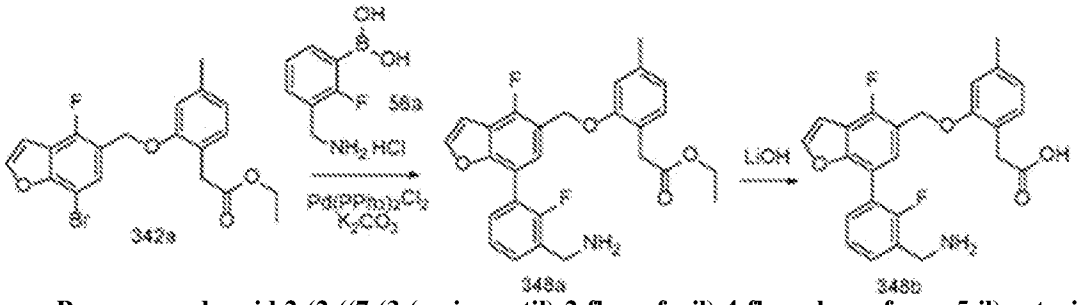
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (347a)

Compusul **347a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(342a)** (147 mg, 0,349 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (79 mg, 0,523 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (145 mg, 1,047 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (37 mg, 0,052 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(347a)** (102 mg, 65% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125,59. MS (ES+): 448,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (347b)

Compusul **347b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(347a)** (100 mg, 0,223 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (52 mg, 1,239 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(347b)** (76 mg, 81% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,86; MS (ES+): 420,1 (M+1); MS (ES-): 418,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 65,22; H, 5,14; Cl, 7,70; N, 3,04; Găsit: C, 65,15; H, 5,10; Cl, 7,85; N, 3,09.

Schema 348 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (348b)

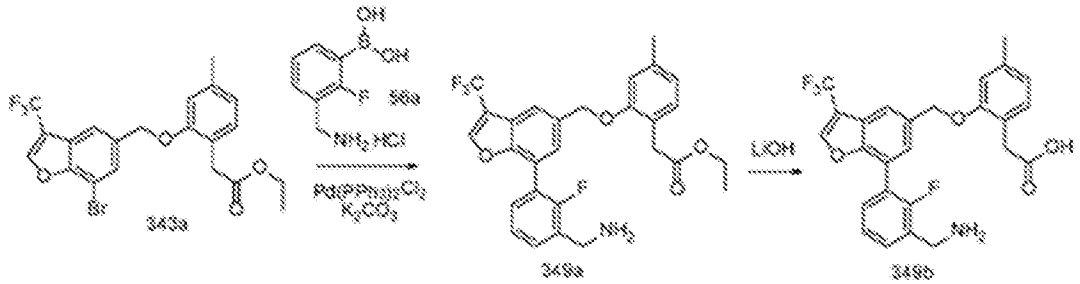
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (348a)

Compusul **348a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (342a) (150 mg, 0,356 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (110 mg, 0,534 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (148 mg, 1,068 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (38 mg, 0,053 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(348a)** (132 mg, 80% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 466,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (348b)

Compusul **348b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(348a)** (129 mg, 0,277 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (75 mg, 1,787 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(348b)** (56 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (qd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,67 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,52, -123,72. MS (ES+): 438,1 (M+1); MS (ES-): 436,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 61,60; H, 4,86; Cl, 7,27; N, 2,87; Găsit: C, 61,59; H, 4,85; Cl, 7,40; N, 2,91.

Schema 349 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (349b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (349a)

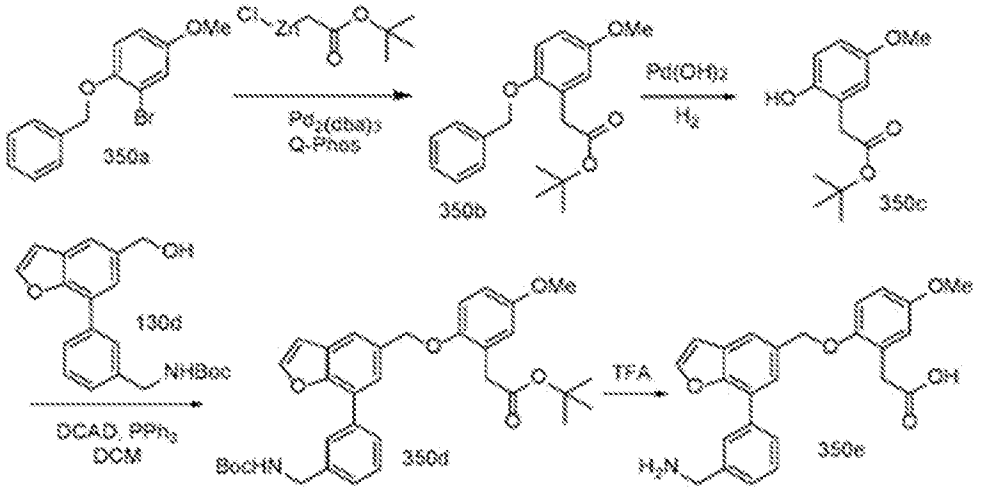
Compusul **349a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343a)** (154 mg, 0,327 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (101 mg, 0,490 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (135 mg, 0,98 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de

bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (34 mg, 0,049 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 3h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(349a)** (145 mg, 86% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 516,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (349b)

Compusul **349b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(349a)** (142 mg, 0,275 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (105 mg, 2,502 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(349b)** (61 mg, 45% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,78 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 3H), 7,48 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J*= 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. MS (ES+): 488,1 (M+1); MS (ES-): 486,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}F_4NO_4$. HCl,0,5H_2O: C, 58,60; H, 4,35; Cl, 6,65; N, 2,63; Găsit: C, 58,81; H, 4,37; Cl, 6,49; N, 2,64.

Schema 350 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (350e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(benziloxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil (350b)

La o suspensie agitată de 1-(benziloxi)-2-bromo-4-metoxibenzen **(350a)** (0,5 g, 1,71 mmoli; CAS# 151039-11-1), $Pd_2(dba)_3$ (0,16 g, 0,17 mmoli) și Q-Phos (0,12 g, 0,17 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat clorură de (2-terț-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (soluție 0,5 M în eter; 6,82 mL, 3,41 mmoli) și s-a încălzit la 70 °C timp de 2 h în atmosferă de argon. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (30 mL) și saramură (5 mL). Amestecul s-a agitat timp de 10 min și s-a filtrat printr-un tampon mic de Celite. Stratul organic s-a separat, și stratul apos s-a extras cu acetat de etil (50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură (25 mL), s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul brut obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu acetat de etil în hexani 0-50%) pentru a da 2-(2-(benziloxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350b)** (0,5 g, 89% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 - 7,30 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,33 (s, 9H). MS (ES+): 351,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil (350c)

La o soluție de 2-(2-(benziloxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350b)** (0,5 g, 1,52 mmoli) în MeOH (15 mL) s-a adăugat hidroxid de paladiu pe cărbune, încărcare de 20 % gr. (bază uscată), cărbune matrix, suport umed (0,107 g, 0,152 mmoli) și s-a hidrogenat la presiunea atmosferică timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a filtrat prin Celite pentru a îndepărta catalizatorul și s-a concentrat în vid pentru a da 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350c)** (0,25 g, 69% randament) sub forma unui ulei roșu

deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 - 8,95 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 6,66 - 6,60 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,39 (s, 9H). MS (ES+): 261,1 (M+Na).

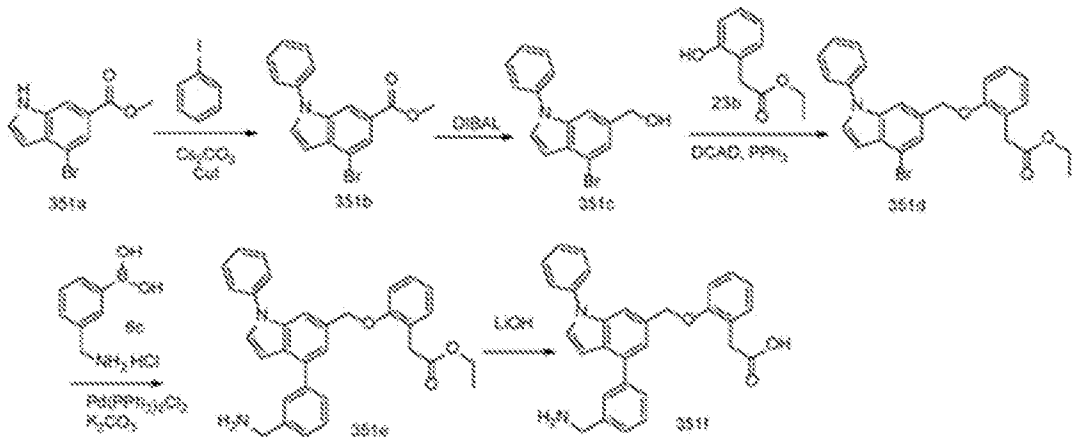
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil (350d)

Compusul **350d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (0,18 g, 0,51 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând trifenilfosfină (0,17 g, 0,66 mmoli), 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350c)** (0,16 g, 0,66 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 0,24 g, 0,66 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-30%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350d)** (0,1 g, 34% randament) sub forma unui ulei alb. MS (ES+) 474,2 (M-Boc+1), 596,2 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (350e)

Compusul **350e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de *terț*-butil **(350d)** (0,1 g, 0,17 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,27 mL, 3,49 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic **(350e)** (0,03 g, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 418,1 (M+1); MS (ES-): 416,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.H_2O: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; Găsit: C, 63,68; H, 5,30; Cl, 7,78; N, 3,00.

Schema 351



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (351f)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilat de metil (351b)

La o soluție de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(351a)** (0,8 g, 3,15 mmoli; CAS# 882679-96-1) și iodobenzen (0,77 g, 3,78 mmoli) în DMF (10 mL) s-a adăugat carbonat de cesiu (1,54 g, 4,72 mmoli) și iodură de cupru(I) (0,15 g, 0,79 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 140 °C timp de 60 min în condiții de microunde. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (50 mL), saramură (30 mL), s-au uscat și s-au concentrat. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%) pentru a da 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(351b)** (0,23 g, 23% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,58 (m, 4H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 2,5 Hz, 3H); MS (ES+): 330,0 & 332,0 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol (351c)

Compusul **351c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilat de metil **(351b)** (0,38 g, 1,15 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând

DIBAL-H 1 M în DCM (2,88 mL, 2,88 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu EtOAc 0-50% în hexan) (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol **(351c)** (0,3 g, 86% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 303,9 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (351d)

Compusul **351d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol **(351c)** (0,3 g, 0,99 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,34 g, 1,29 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,23 g, 1,29 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 0,47 g, 1,29 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel 12 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%] 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(351d)** (0,21 g, 46% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 487,1 (M+Na); MS (ES-): 463,1 & 465,0 (M-1).

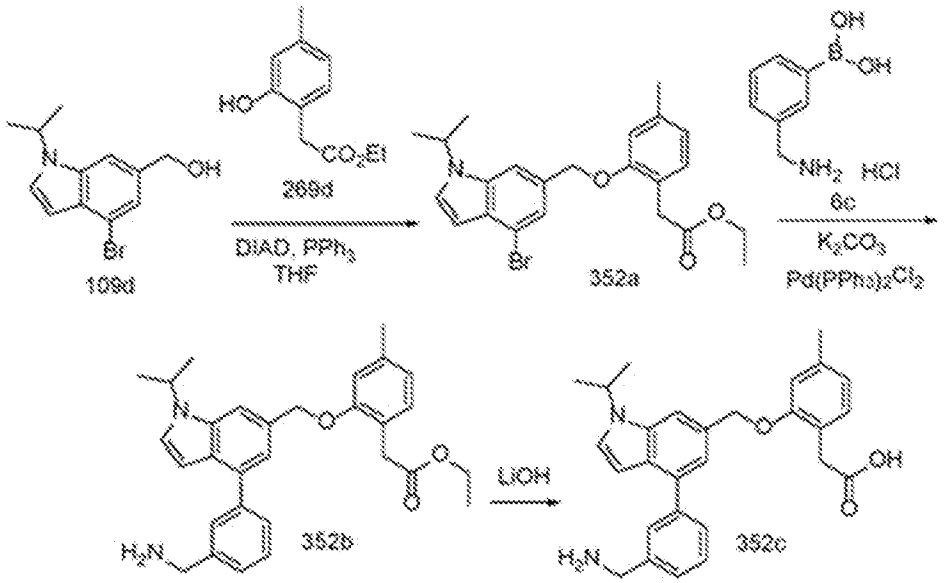
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (351e)

Compusul **351e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(351d)** (0,2 g, 0,43 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,12 g, 0,65 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (0,18 g, 1,29 mmoli) în apă (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,05 g, 0,07 mmoli) și încălzind în atmosferă de Ar la 100 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(351e)** (0,15 g, 71% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (q, *J* = 3,2 Hz, 5H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 491,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (351f)

Compusul **351f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(351e)** (0,15 g, 0,31 mmoli) în THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,10 g, 2,45 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(351f)** (0,04 g, 27% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 4H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (dtd, J = 6,8, 4,9, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS (ES+): 925,3 (2M+1); MS (ES-): 461,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{30}H_{26}N_2O_3$.HCl,1,5H_2O: C, 68,50; H, 5,75; N, 5,33; Găsit: C, 68,54; H, 5,59; N, 5,49.

Schema 352



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (352c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (352a)

Compusul **352a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (200 mg, 0,75 mmoli) în THF (8 mL) utilizând trifenilfosfină (489 mg, 1,87 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (362 mg, 1,87 mmoli) și DIAD (0,36 mL, 1,87 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexan de la 0-40%] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352a)** (140 mg, 42% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 6,43 - 6,38 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,1 & 446,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (352b)

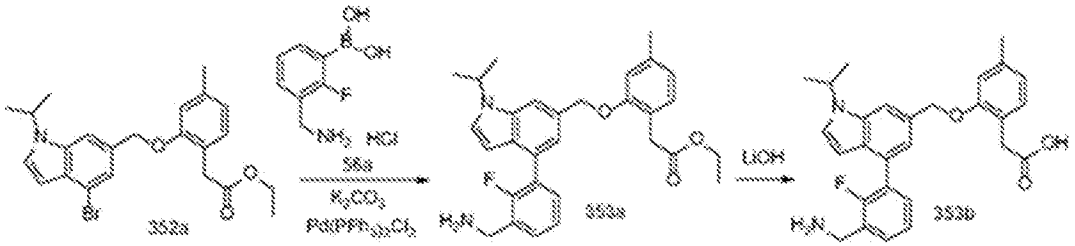
Compusul **352b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352a)** (140 mg, 0,32 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (71 mg, 0,47 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (33 mg, 0,05 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (131 mg, 0,95 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352b)** (70 mg, 47% randament) sub forma unui sirop galben; δ 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,90 (dt, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (td, J = 7,1, 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 471,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (352c)

Compusul **352c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352b)** (140 mg, 0,30 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (100 mg, 2,38 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(352c)** (78 mg, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H

RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 885,4 (2M+1), MS (ES-): 441,2 (M-1); analiza a calculat pentru: $C_{28}H_{30}N_2O_3.HCl.H_2O$. C, 67,66; H, 6,69; Cl, 7,13; N, 5,64; găsit: C, 67,90; H, 6,47; Cl, 7,29; N, 5,66.

Schema 353



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (353b)

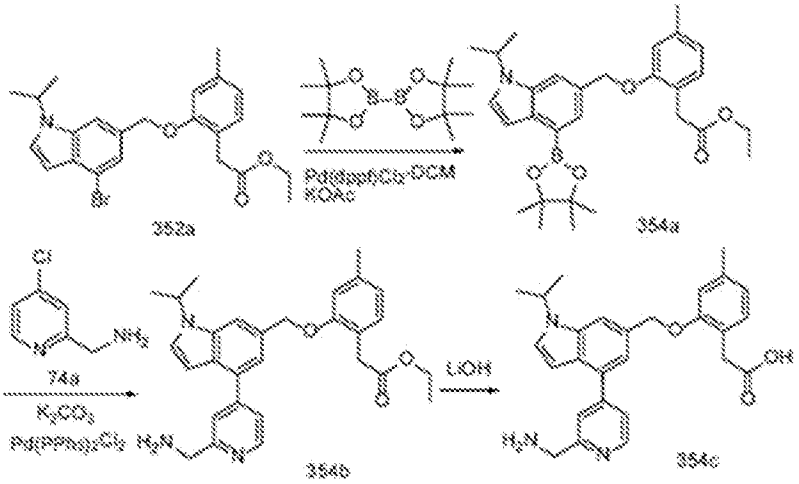
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (353a)

Compusul **353a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352a)** (200 mg, 0,45 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (139 mg, 0,68 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (47 mg, 0,07 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (187 mg, 1,35 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(353a)** (160 mg, 73% randament) sub forma unui sirop galben; MS (ES+): 489,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (353b)

Compusul **353b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(353a)** (160 mg, 0,33 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (110 mg, 2,62 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(353b)** (95 mg, 63% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,38 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,93; MS (ES-): 459,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{29}FN_2O_3.HCl.H_2O$: C, 65,30; H, 6,26; Cl, 6,88; N, 5,44; Găsit: C, 65,48; H, 6,19; Cl, 6,76; N, 5,49.

Schema 354



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (354c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (354a)

Compusul **354a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(352a)** (510 mg, 1,15 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (437 mg, 1,72 mmoli), acetat de potasiu (338 mg, 3,44 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(141 mg, 0,17 mmoli) în dioxan anhidru (10 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexani de la 0-10%] 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(354a)** (310 mg, 55% randament) sub forma unui solid galben; MS (ES^+) 514,2 (M+Na).

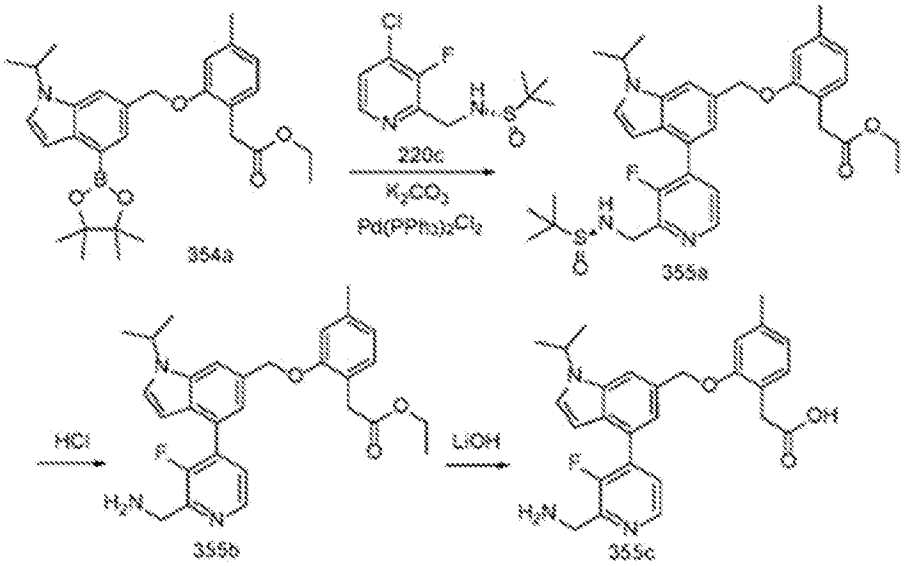
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (354b)

Compusul **354b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(354a)** (150 mg, 0,31 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (131 mg, 0,92 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (32 mg, 0,05 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (127 mg, 0,26 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(354b)** (30 mg, 21% randament) sub forma unui sirop galben; MS (ES+): 472,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (354c)

Compusul **354c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(354b)** (30 mg, 0,06 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (2 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (22 mg, 0,51 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(354c)** (7 mg, 25% randament) sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 444,2 (M+1), MS (ES-): 442,2 (M-1).

Schema 355



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (355c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (355a)

Compusul **355a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(354a)** (190 mg, 0,39 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (205 mg, 0,77 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (41 mg, 0,06 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu MeOH/DCM de la 0-15%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(355a)** (100 mg, 44% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 594,3 (M+1).

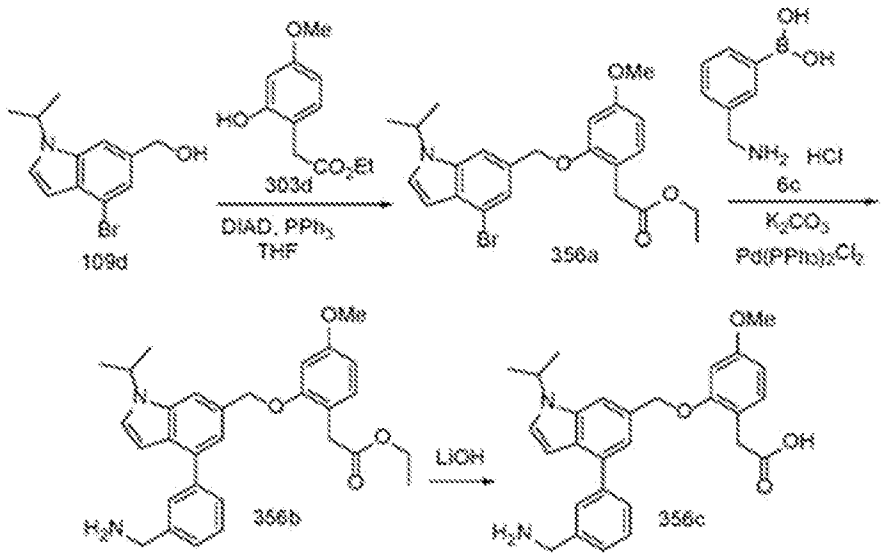
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (355b)

Compusul **355b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(355a)** (150 mg, 0,25 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,19 mL, 0,76 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (355b) (95 mg, 77% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 490,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (355c)

Compusul **355c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(355b)** (90 mg, 0,18 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (62 mg, 1,47 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(355c)** (30 mg, 35% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 130,86; MS (ES+): 462,2 (M+1), MS (ES-): 460,2 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{27}H_{28}FN_3O_3.H2O$. C, 67,62; H, 6,31; N, 8,76 găsit: C, 67,63; H, 6,21; N, 8,80.

Schema 356



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (356c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (356a)

Compusul **356a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (0,8 g, 2,98 mmoli) în THF (15 mL) utilizând trifenilfosfină (1,57 g, 5,97 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1,25 g, 5,97 mmoli) și DIAD (1,16 mL, 5,97 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexan de la 0-40%] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(356a)** (0,53 g, 39% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,74 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES$^+$) 460,1 & 462,1 (M+1); 482,1 & 484,1 (M+Na); MS (ES$^+$) 458,1 & 460,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (356b)

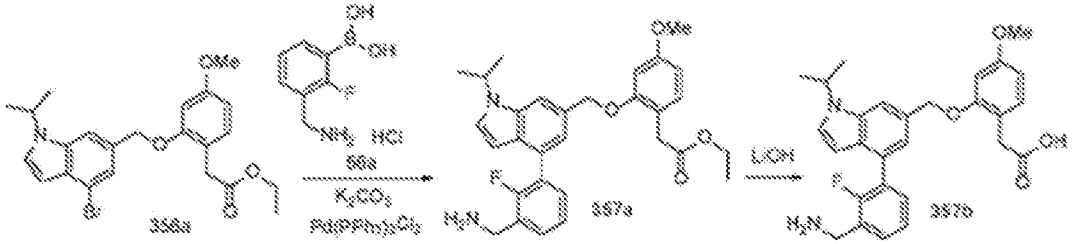
Compusul **356b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(356a)** (0,27 g, 0,59 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (0,13 g, 0,88 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,06 g, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,24 g, 1,76 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(356b)** (0,13 g, 46% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,3 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (356c)

Compusul **356c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(356b)** (120 mg, 0,28 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (2 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (83 mg, 1,97 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(356c)** (60 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459,2 (M+1), 917,4 (2M+1), MS (ES-): 457,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{28}H_{30}N_2O_4$,0,5HCl,0,25H_2O. C, 70,55; H, 6,61; Cl, 1,86; N, 5,88; Găsit: C, 70,78; H, 6,44; Cl, 1,76; N, 6,03.

Schema 357



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (357b)

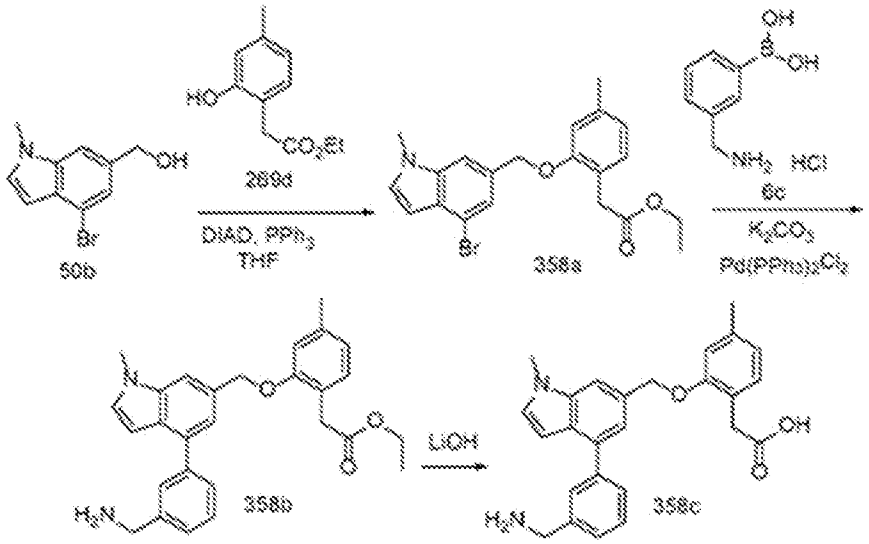
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (357a)

Compusul **357a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(356a)** (0,27 g, 0,59 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (0,18 g, 0,88 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,06 g, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,24 g, 1,76 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 2 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(357a)** (0,22 g, 74% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,37 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dt, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (357b)

Compusul **357b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(357a)** (0,22 g, 0,44 mmoli) în MeOH (2 mL), THF (2 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (0,15 g, 3,49 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(357b)** (65 mg, 31% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,69; MS (ES+): 477,2 (M+1), MS (ES-): 475,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{28}H_{29}FN_2O_4$,0,5H_2O. C, 69,26; H, 6,23; N, 5,77; Găsit: C, 69,13; H, 6,24; N, 5,67.

Schema 358



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (358c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (358a)

Compusul **358a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol **(50b)** (1,3 g, 5,41 mmoli) în THF (30 mL) utilizând trifenilfosfină (2,13 g, 8,12 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (1,58 g, 8,12 mmoli) și DIAD (1,58 mL, 8,12 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-40%] 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358a)** (1,4 g, 62% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,47 (s, 3 H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,1 & 419,0 (M+1); 439,0 & 441,1 (M+Na); MS (ES-): 414,1 & 416,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (358b)

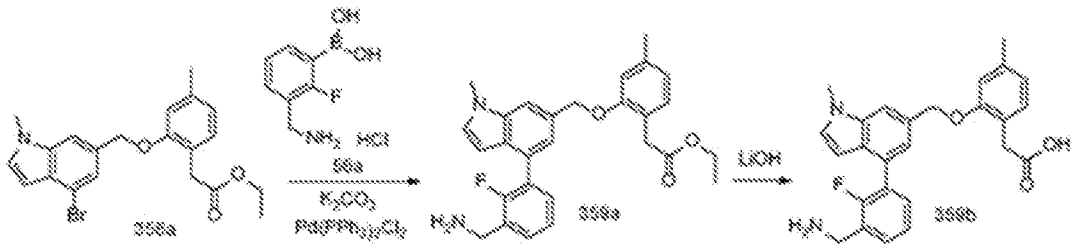
Compusul **358b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358a)** (250 mg, 0,60 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (118 mg, 0,78 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (63 mg, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358b)** (130 mg, 49% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1)

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (358c)

Compusul **358c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358b)** (130 mg, 0,29 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (99 mg, 2,35 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(358c)** (70 mg, 58% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H),

3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (ES-): 413,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{26}H_{26}N_2O_3.H_2O$. C, 72,20; H, 6,53; N, 6,48; Găsit: C, 72,19; H, 6,52; N, 6,50.

Schema 359



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (359b)

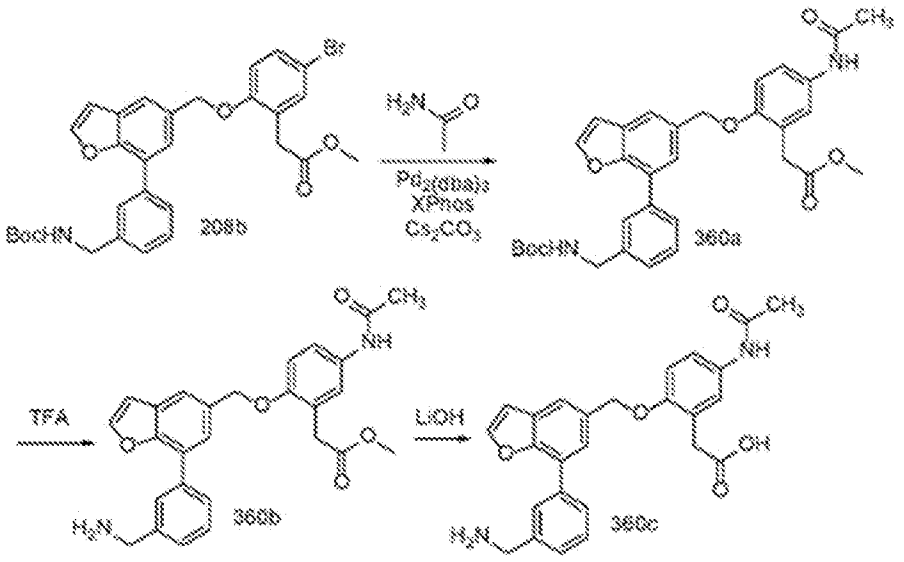
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (359a)

Compusul **359a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358a)** (250 mg, 0,60 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (160 mg, 0,78 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (63 mg, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(359a)** (160 mg, 58% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (q, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,13 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,71 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,25 (ddd, J = 3,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,17 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 461,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (359b)

Compusul **359b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(359a)** (160 mg, 0,35 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (117 mg, 2,78 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(359b)** (80 mg, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 1H), 6,29 - 6,23 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 121,94; MS (ES+): 433,2 (M-1); MS (ES-): 431,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{26}H_{25}FN_2O_3$,1,75H_2O. C, 67,30; H, 6,19; N, 6,04; Găsit: C, 67,35; H, 5,91; N, 6,16.

Schema 360 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (360c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (360a)

Compusul **360a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 224 din 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(208b)** (0,3 g, 0,505 mmoli) în toluen anhidru (3 mL) utilizând acetamidă (0,05 g, 0,86 mmoli), Cs_2CO_3 (0,17 g, 0,517 mmoli), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS) (0,02 g, 0,03 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (0,02 g, 0,03 mmoli) și încălzind într-un cuptor cu microunde la 120 °C timp de 90 min. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc în hexan de la 0 la 50%] 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(360a)** (0,01 g, 11% randament) sub forma unui sirop portocaliu; MS (ES+): 459,2 (M-Boc+1), 581,2 (M+Na); MS (ES-): 557,2 (M-1).

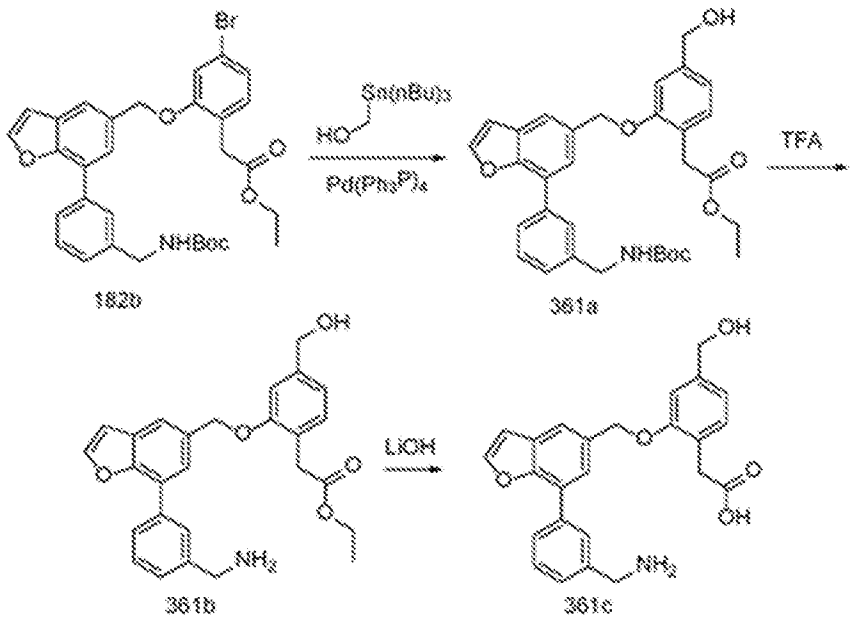
Etapa 2: Prepararea de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (360b)

Compusul **360b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(360a)** (0,04 g, 0,07 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,11 mL, 1,36 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(360b)** (0,03 g, 100% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 459,2 (M+1); MS (ES-): 457,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (360c)

Compusul **360c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(360b)** (0,03 g, 0,07 mmoli) în THF (4 mL) și metanol (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (0,02 g, 0,41 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (30g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(360c)** (0,01 g, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,99 (s, 3H); MS (ES+): 445,1 (M+1), 889,3 (2M+1); MS (ES-): 443,1 (M-1), 887,3 (2M-1).

Schema 361 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetic (361c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil (361a)

Compusul **361a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 236 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (0,05 g, 0,084 mmoli) în DMF (4 mL) utilizând (tributilstanil)metanol (0,04 g, 0,13 mmoli), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,02 g, 0,02 mmoli) și încălzind la 120 °C timp de 1 h într-un cuptor cu microunde. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0 la 60%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil **(361a)** (0,03 g, 65% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 446,2 (M-Boc+1), 568,2 (M+Na); MS (ES-): 544,2 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil (361b)

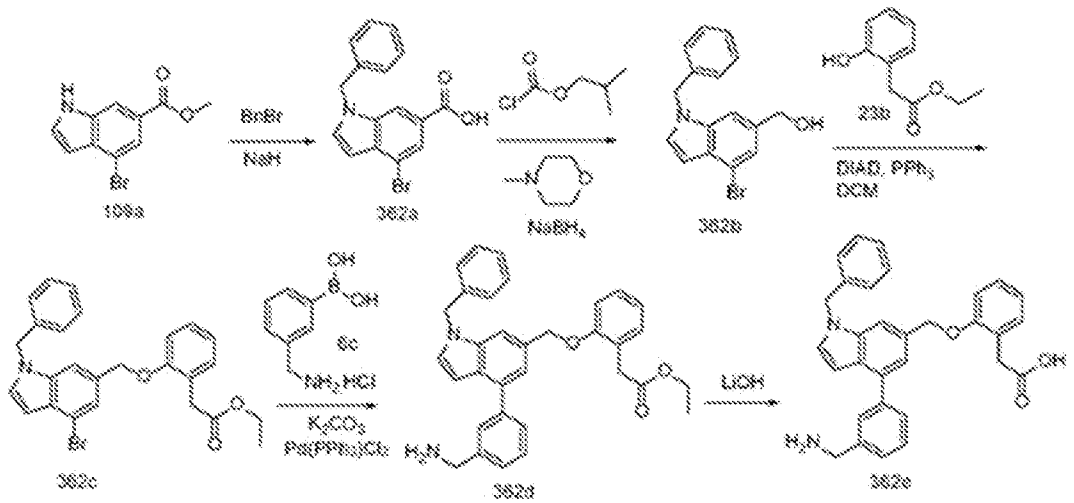
Compusul **361b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil **(361a)** (0,09 g, 0,17 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,25 mL, 3,30 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil **(361b)** (0,07 g, 100% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 446,2 (M+1); MS (ES-): 444,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetic (361c)

Compusul **361c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetat de etil **(361b)** (73 mg, 0,16 mmoli) în THF/metanol (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (83 mg, 1,97 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetic **(361c)** (0,03 g, 42% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,21 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 418,2 (M+1), 835,3 (2M+1); MS (ES-

): 416,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{23}NO_5$,1HCl,1,25H_2O: C, 63,02; H, 5,61; Cl, 7,44; N, 2,94; Găsit: C, 63,16; H, 5,35; Cl, 7,63; N, 3,00.

Schema 362



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (362e)

Etapa 1: Prepararea de acid 1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-carboxilic (362a)

Compusul **362a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 40 din 4-bromo-1H-indol-6-carboxilat de metil **(109a)** (2 g, 7,87 mmoli) în DMF (25 mL) utilizând NaH (60% în ulei mineral) (0,94 g, 23,61 mmoli) și (bromometil)benzen (1,40 mL, 11,81 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] acid 1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-carboxilic **(362a)** (2,5 g, 96% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,10 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H); MS (ES+): 331,0 & 333,0 (M+1); MS (ES-): 329,0 & 331,0 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (362b)

Compusul **362b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-carboxilic **(362a)** (2 g, 6,06 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,80 mL, 7,27 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (0,955 mL, 7,27 mmoli) și $NaBH_4$ (0,69 g, 18,17 mmoli) în apă (0,8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-100%] (1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol **(362b)** (1,58 g, 82% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 4H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 6,43 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H). MS (ES+): 339,1 & 341,0 (M+Na); MS (ES-): 314,0 & 316,1 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (362c)

Compusul **362c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol **(362b)** (1 g, 3,16 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,08 g, 4,11 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,74 g, 4,11 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,51 g, 4,11 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-50%] 2-(2-((1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(362c)** (0,28 g, 18% randament) sub forma unui ulei alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,16 (m, 8H), 7,03 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 478,1 & 480,0 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (362d)

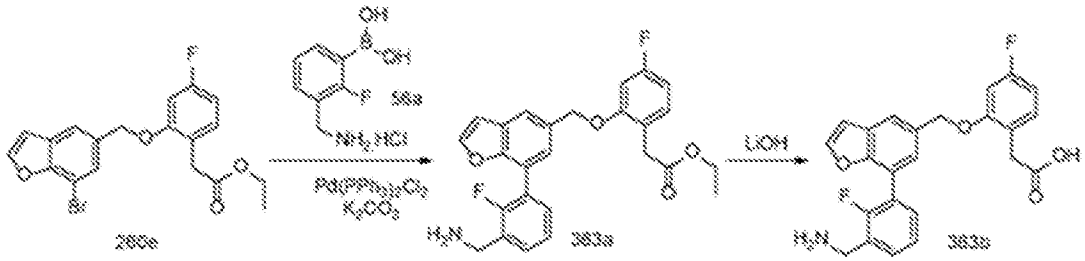
Compusul **362d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-benzil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(362c)** (0,27 g, 0,56 mmoli) în dioxan (5 mL)

utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (0,16 g, 0,85 mmoli), K_2CO_3 (0,23 g, 1,69 mmoli) în apă (2 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (0,06 g, 0,09 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-20%] urmată de purificare de două ori prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (362d) (0,17 g, 58% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; MS (ES+) 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (362e)

Compusul 362e s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (362d) (0,16 g, 0,32 mmoli) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,11 g, 2,54 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-benzil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(362e)** (0,04 g, 25% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 12,2, 7,7, 2,4 Hz, 3H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 8H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 953,4 (2M+1); MS (ES-) : 475,2 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{31}H_{28}N_2O_3$,1,25HCl,1,25H_2O. C, 68,36; H, 5,88; N, 5,14; Găsit: C, 68,57; H, 6,00; N, 5,22.

Schema 363 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (363b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (363a)

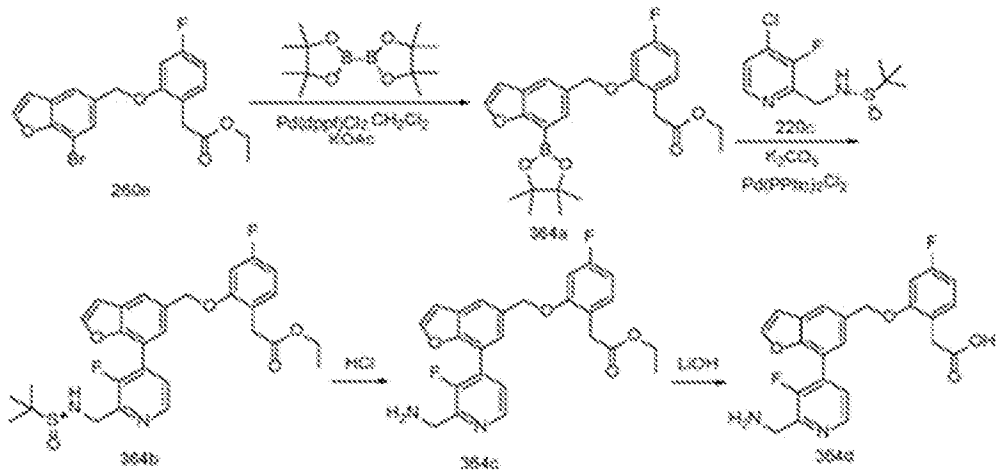
Compusul **363a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260e)** (200 mg, 0,491 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (125 mg, 0,610 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,074 mmoli), carbonat de potasiu (204 mg, 1,473 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(363a)** (179 mg, 81% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,18 (m, 4H), 7,13 - 6,97 (m, 2H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,63, -121,77. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (363b)

Compusul **363b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(363a)** (175 mg, 0,388 mmoli) în MeOH (5,5 mL), THF (5,5 mL) utilizând hidroxid de litiu 1 N (1,163 mL, 1,163 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(363b)** (120 mg, 73% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,55 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,98, -

118,38. MS (ES+): 424,1 (M+1); (ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4.HCl,0,5H_2O$: C, 61,48; H, 4,51; Cl, 7,56; N, 2,99; Găsit: C, 61,67; H, 4,54; Cl, 7,38; N, 2,98.

Schema 364 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (364d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (364a)

Compusul **364a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(260e)** (1,5 g, 3,68 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (1,403 g, 5,53 mmoli), acetat de potasiu (1,084 g, 11,05 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,301 g, 0,368 mmoli) în dioxan anhidru (50 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-40%] 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(364a)** (1,44 g, 86% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,67.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (364b)

Compusul **364b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(364a)** (300 mg, 0,660 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (175 mg, 0,660 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (70 mg, 0,099 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(364b)** (355 mg, 97% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,55 -7,49 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6, 9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,75 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,59, -128,04. MS (ES+): 557,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (364c)

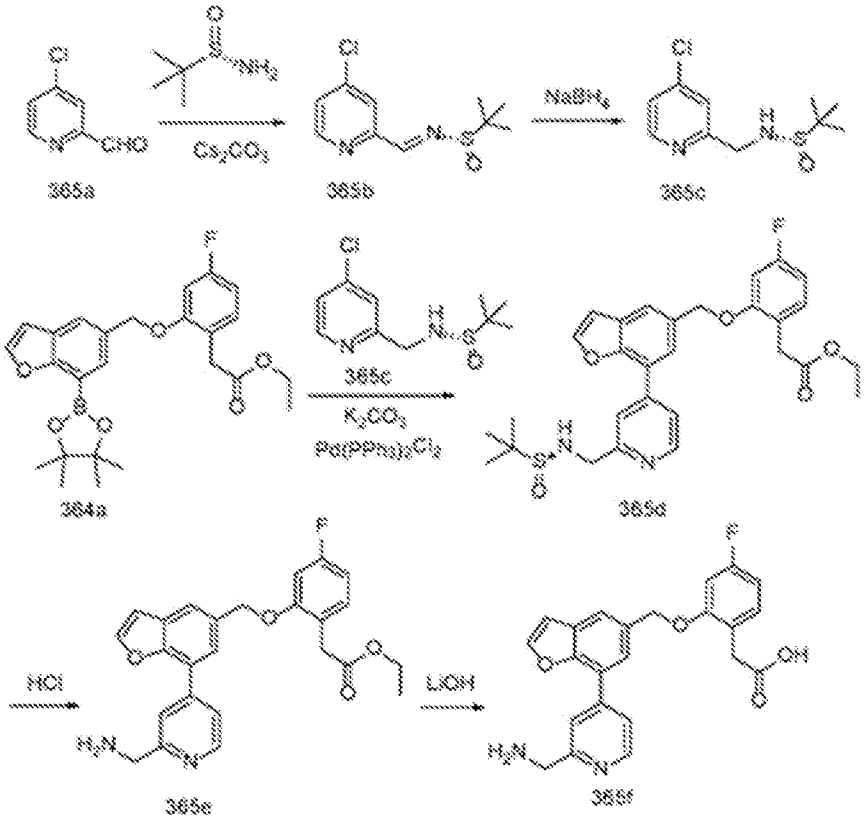
Compusul **364c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(364b)** (355 mg, 0,638 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,478 mL, 1,913 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Aceasta a dat, după prelucrare, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(364c)**

(270 mg, 94% randament) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat în reacția următoare fără altă purificare. MS (ES+): 453,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea acid de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (364d)

Compusul **364d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(364c)** (270 mg, 0,597 mmoli) în MeOH (10 mL), THF (10 mL) utilizând hidroxid de litiu 1 N (3,58 mL, 3,58 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(364d)** (94 mg, 0,221 mmoli, 37,1% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,56 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ-112,95, -128,35. MS (ES+): 425,1 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.HCl,0,5H_2O: C, 58,79; H, 4,29; Cl, 7,55; N, 5,96; Găsit: C, 58,94; H, 4,24; Cl, 7,91; N 6,17.

Schema 365 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (365f)

Etapa 1: Prepararea de N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (365b)

Compusul **365b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 220 din 4-cloropicolinaldehidă **(365a)** (15 g, 106 mmoli) în DCM (100 mL) utilizând Cs_2CO_3 (51,8 g, 159 mmoli), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (14,77 g, 122 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365b)** (25,9 g, 106 mmoli, 100% randament) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (365c)

Compusul **365c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 220 din N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365b)** (18,5 g, 76 mmoli) în metanol (300 mL) utilizând $NaBH_4$ (2,86 g, 76 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (120 g), eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani] (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (15,7 g, 84%) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, *J* = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 5,97 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 9H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +45,4 (0,81, MeOH)

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (365d)

Compusul **365d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(364a)** (300 mg, 0,660 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (163 mg, 0,660 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (70 mg, 0,099 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-40%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(365d)** (355 mg, 100% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,96 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,62. MS (ES+): 539,2 (M+1).

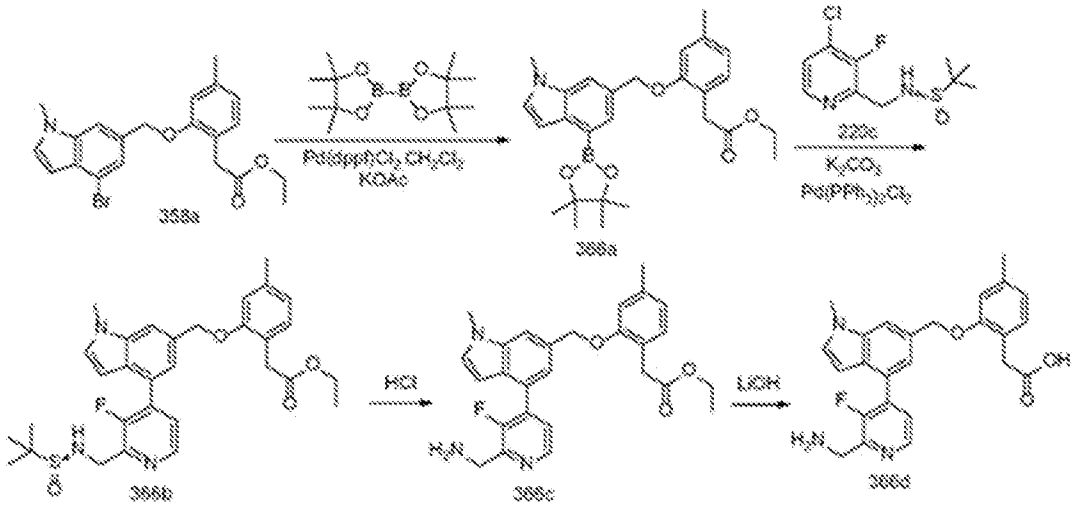
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (365e)

Compusul **365e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(365d)** (355 mg, 0,659 mmoli) în metanol (10 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,494 mL, 1,977 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(365e)** (270 mg, 94% randament) sub forma unui ulei galben, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES+): 435,1 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (365f)

Compusul **365f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(365e)** (270 mg, 0,621 mmoli) în MeOH (12 mL), THF (12 mL) utilizând hidroxid de litiu 1 N (2,486 mL, 2,486 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(365f)** (162 mg, 64% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,92; MS (ES+): 407,1 (M+1); (ES-): 405,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,35HCl,1,25H_2O: C, 57,77; H, 4,82; Cl, 10,01; N, 5,86; Găsit: C, 57,46; H, 4,74; Cl, 10,18; N, 5,81.

Schema 366



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (366d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (366a)

Compusul **366a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(358a)** (1,05 g, 2,52 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,96 g, 3,78 mmoli), acetat de potasiu (0,74 g, 7,57 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,309 g, 0,378 mmoli) în dioxan anhidru (15 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani de la 0-10%] 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(366a)** (450 mg, 39% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,17 (s, 12H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 464,3 (M+1); MS (ES+): 486,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (366b)

Compusul **366b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(366a)** (200 mg, 0,432 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (137 mg, 0,518 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (45 mg, 0,065 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (179 mg, 1,295 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(366b)** (240 mg, 98% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 4,10 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1).

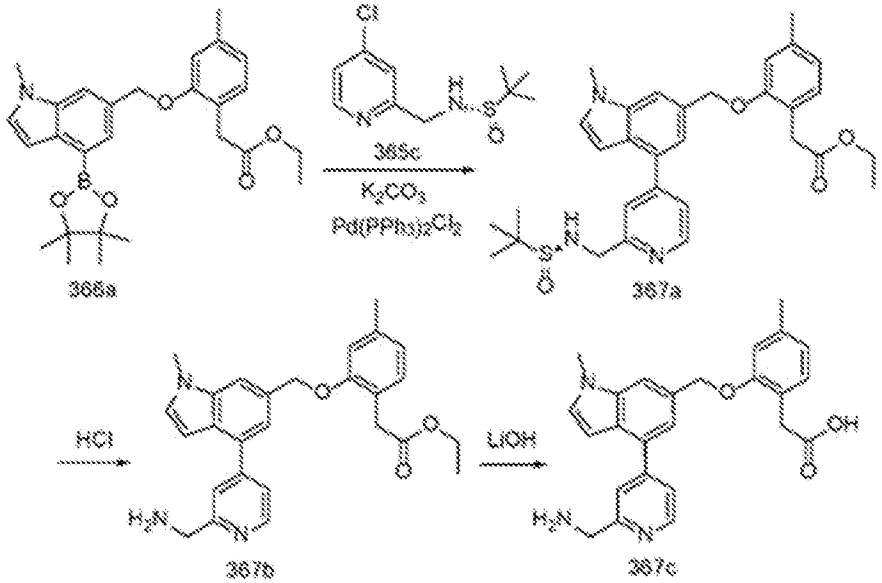
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (366c)

Compusul **366c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(366b)** (240 mg, 0,42 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl (4M în dioxan; 0,32 mL, 1,27 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(366c)** (40 mg, 20% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 462,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (366d)

Compusul **366d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(366c)** (40 mg, 0,09 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (29 mg, 0,69 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(366d)** (23 mg, 61% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,96 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ-130,86; MS (ES+): 434,2 (M+1); MS (ES-): 432,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{24}FN_3O_3$,1,75H_2O. C, 64,57; H, 5,96; N, 9,04; Găsit: C, 64,56; H, 5,62; N, 9,09.

Schema 367



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (367c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (367a)

Compusul **367a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(366a)** (230 mg, 0,50 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (147 mg, 0,60 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,07 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (206 mg, 1,49 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(367a)** (266 mg, 98% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,53 (m, 1H), 8,48 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,36 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 548,3 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (367b)

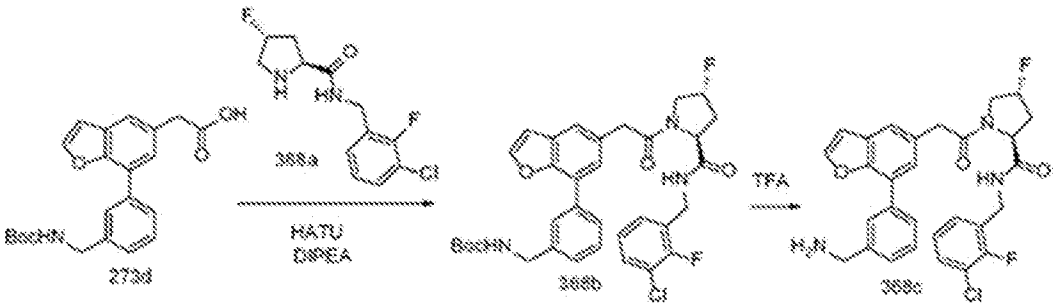
Compusul **367b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(367a)** (266 mg, 0,49 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,36 mL, 1,46 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-

il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(367b)** (40 mg, 19% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 444,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (367c)

Compusul **367c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(367b)** (40 mg, 0,09 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând hidroxid de litiu hidrat (30 mg, 0,72 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(367c)** (26 mg, 69% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); MS (ES+): 416,2 (M+1); MS (ES-): 414,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{25}H_{25}N_3O_3$,$2H_2O$. C, 66,50; H, 6,47; N, 9,31; Găsit: C, 66,95; H, 6,10; N, 9,21.

Schema 368 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-fluoropirolidină-2-carboxamidă (368c)

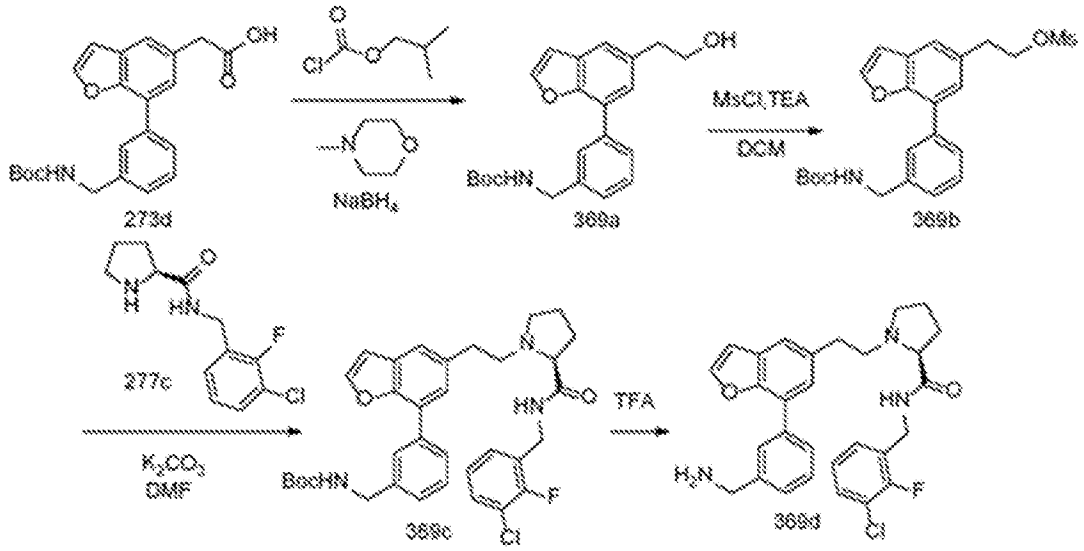
Etapa 1: Prepararea de 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-4-fluoropirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (368b)

Compusul **368b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic **(273d)** (50 mg, 0,13 mmoli) în DMF (1 mL) utilizând (2S,4R)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-fluoropirolidină-2-carboxamidă **(368a)** (43,2 mg, 0,16 mmoli; preparat în conformitate cu procedeul expus de către Altmann, Eva și colab.; în cererea internațională PCT, 2012093101, 12 iul 2012), DIPEA (0,09 mL, 0,52 mmoli) și HATU (74,8 mg, 0,20 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu 0 la 50% DMA80/DCM] 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-4-fluoropirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(368b)** (60 mg, 72% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 538,1 & 540,1 (M-Boc+1), 660,3 (M+Na); MS (ES-): 636,2 & 638,3 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-fluoropirolidină-2-carboxamidă (368c)

Compusul **368c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)-4-fluoropirolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(368b)** (60 mg, 0,09 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,15 mL, 1,88 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-4-fluoropirolidină-2-carboxamidă **(368c)** (35 mg, 69% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 și 8,72 (2t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,06 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 6,3, 5,5, 3,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,27 (m, 3H), 7,19 - 6,96 (m, 2H), 5,53 - 5,15 (m, 1H), 4,52 - 4,24 (m, 3H), 4,24 - 3,94 (m, 3H), 3,93 - 3,63 (m, 3H), 2,75 - 2,53 (m, 1H), 2,46-1,85 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,47; MS (ES+): 538,2 (M+1); Analiza a calculat pentru: $C_{29}H_{26}ClF_2N_3O_3$.HCl,1,5H_2O. C, 57,91; H, 5,03; Cl, 11,79; N, 6,99; Găsit: C, 57,74; H, 5,08; Cl, 11,94; N, 7,07.

Schema 369 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (369d)

Etapa 1: Prepararea de 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (369a)

Compusul **369a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetic **(273d)** (0,2 g, 0,52 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,07 mL, 0,63 mmoli) în THF (8 mL), cloroformiat de izobutil (0,08 mL, 0,63 mmoli) și $NaBH_4$ (0,06 g, 1,57 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-100%] 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(369a)** (0,12 g, 62% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 9,5, 1,7 Hz, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (td, J = 7,0, 5,1 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 390,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de metansulfonat de 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etil (369b)

La o soluție agitată de 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(369a)** (110 mg, 0,30 mmoli) în DCM (3 mL) s-a adăugat la 0 °C clorură de metan sulfonil (0,03 mL, 0,33 mmoli), trietilamină (0,063 mL, 0,449 mmoli) și s-a agitat la 0 °C timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a diluat cu DCM, s-a spălat cu saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-100%] pentru a da metansulfonat de 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etil **(369b)** (116 mg, 87% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 468,10 (M+Na)

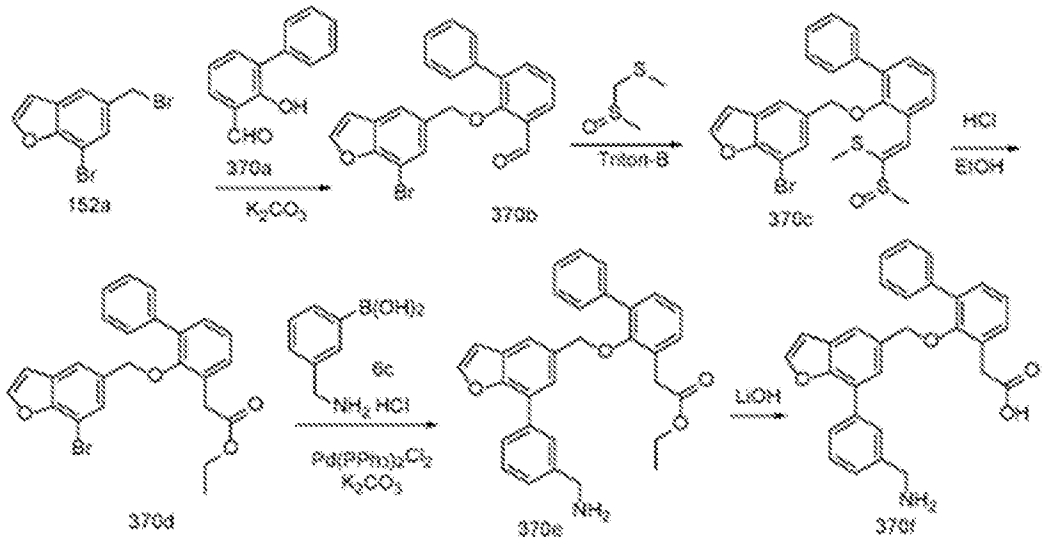
Etapa 3: Prepararea de 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil (369c)

Compusul **369c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din metansulfonat de 2-(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etil **(369b)** (110 mg, 0,29 mmoli) utilizând (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă **(277c)** (146 mg, 0,57 mmoli), K_2CO_3 (118 mg, 0,86 mmoli) în DMF (2 mL) și agitând la 65 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(369c)** (35 mg, 20% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 606,3 & 608,3 (M+1); MS (ES-): 640,3 & 642,2 (M+Cl).

Etapa 4: Prepararea de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (369d)

Compusul **369d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(369c)** (30 mg, 0,05 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând TFA (0,08 mL, 0,99 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă **(369d)** (9 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 5H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,07; MS (ES+): 506,2, 508,2 (M+1).

Schema 370 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetic (370f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehidă (370b)

Compusul **370b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (1,053 g, 3,63 mmoli) utilizând 2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehidă **(370a)** (0,72 g, 3,63 mmoli; CAS# 14562-10-8), K_2CO_3 (1,506 g, 10,90 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0-5% acetat de etil în hexani) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehidă **(370b)** (1,38 g, 93% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (ddt, J = 9,4, 7,6, 1,4 Hz, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,38 (m, 4H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H); MS (ES+): 429/431 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofuran (370c)

Compusul **370c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehidă **(370b)** (2 g, 5,01 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,674 g, 5,42 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%, 0,765 mL, 1,694 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofuran **(370c)** (1,06 g, 61% randament) sub forma unui ulei opac; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,36 (td, J = 7,7, 0,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+): 513/515 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil (370d)

Compusul **370d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofuran **(370c)** (1,06 g, 2,064 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 2,58 mL, 10,32 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0-5% acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil **(370d)** (0,59 g, 61% randament) sub forma unui ulei opac; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 465/467 (M+1).

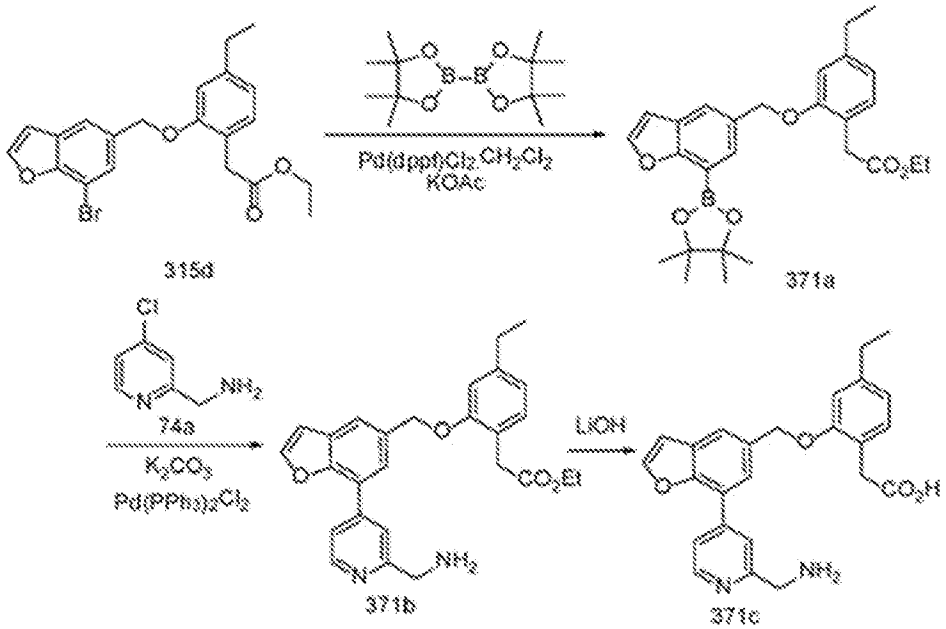
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil (370e)

Compusul **370e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil **(370d)** (100 mg, 0,215 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL), utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (60 mg, 0,322 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15,08 mg, 0,021 mmoli), soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,195 mL, 0,645 mmoli) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil **(370e)** (74 mg, 70% randament) sub forma unui ulei incolor limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 3H), 7,49 (ddd, J = 10,8, 6,6, 3,1 Hz, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (ddd, *J* = 6,0, 4,3, 2,4 Hz, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 3H); MS (ES+): 492 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetic (370f)

Compusul **370f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetat de etil **(370e)** (74 mg, 0,151 mmoli) în MeOH (3mL), utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de litiu (0,376 mL, 0,753 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetic **(370f)** (57 mg, 82% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb după liofilizare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 4H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 2H). Puritate HPLC: 99,4%; MS (ES+): 464 (M+1), (ES-): 462 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{30}H_{25}NO_4$•HCl•1,25H_2O: C, 68,96; H, 5,50; Cl, 6,79; N, 2,68; Găsit: C, 69,01; H, 5,56; Cl, 6,94; N, 2,82.

Schema 371 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (371c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (371a)

Compusul **371a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(315d)** (0,51 g, 1,222 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,466 g, 1,833 mmoli), acetat de potasiu (0,360 g, 3,67 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,1 g, 0,122 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu EtOAc în hexani de la 0-10%] 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(371a)** (0,45 g, 79% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,19 (t, 3H), 1,05 (t, 3H); MS (ES+): 487 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (371b)

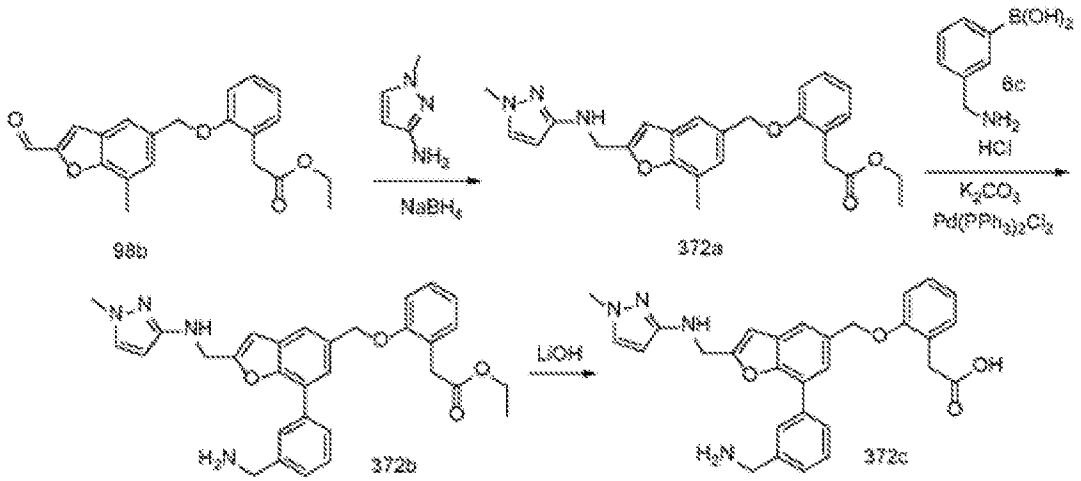
Compusul **371b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(371a)** (209 mg, 0,45 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (96 mg, 0,675 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31,6 mg, 0,045 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,409 mL, 1,35 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu MeOH 0-8% în DCM] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(371b)** (38 mg) sub forma unui ulei galben pal, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 445 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (371c)

Compusul **371c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(371b)** (38 mg, 0,085 mmoli) în MeOH (3 mL), THF (4 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,214 mL, 0,427 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(371c)** (14 mg, 39% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,62 - 8,34 (m, 3H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7

Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,31 (q, J = 5,7, 5,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 417 (M+1), (ES-): 415 (M-1).

Schema 372 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (372c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (372a)

Compusul **372a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (200 mg, 0,431 mmoli) în etanol (5 mL) utilizând 1-metil-1H-pirazol-3-amină (46,0 mg, 0,474 mmoli), borohidrură de sodiu (32,6 mg, 0,862 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu DMA80 în DCM) 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(372a)** (165 mg, 70% randament) sub forma unui solid brun; MS (ES+): 546,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (372b)

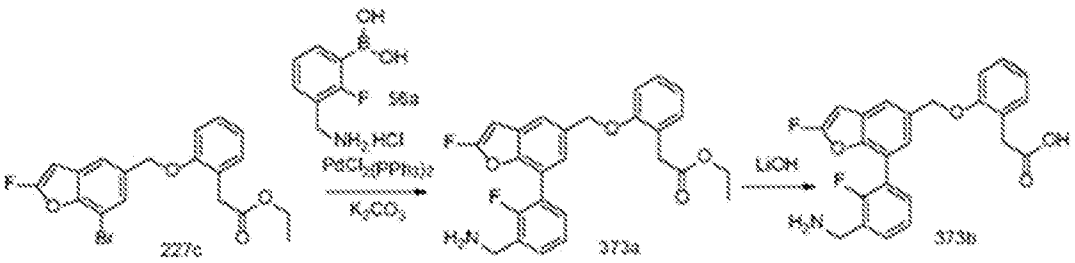
Compusul **372b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(372a)** (160 mg, 0,293 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (88 mg, 0,469 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31 mg, 0,044 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (122 mg, 0,880 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(372b)** (45 mg, 29% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,78 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 525,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (372c)

Compusul **372c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(372b)** (45 mg, 0,086 mmoli) în THF/MeOH (2,5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (7 mg, 0,257 mmoli) în apă (0,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(372c)** (30 mg, 70% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (tt, J = 4,9, 4,1, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz,

1H), 6,91 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 5,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 497,2 (M+1), (ES-): 495,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{29}H_{27}ClFN_3O_3.HCl,1,5H_2O$: C, 59,70; H, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; Găsit C, 59,62; H, 5,25; Cl, 11,96; N, 7,15.

Schema 373 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (373b)

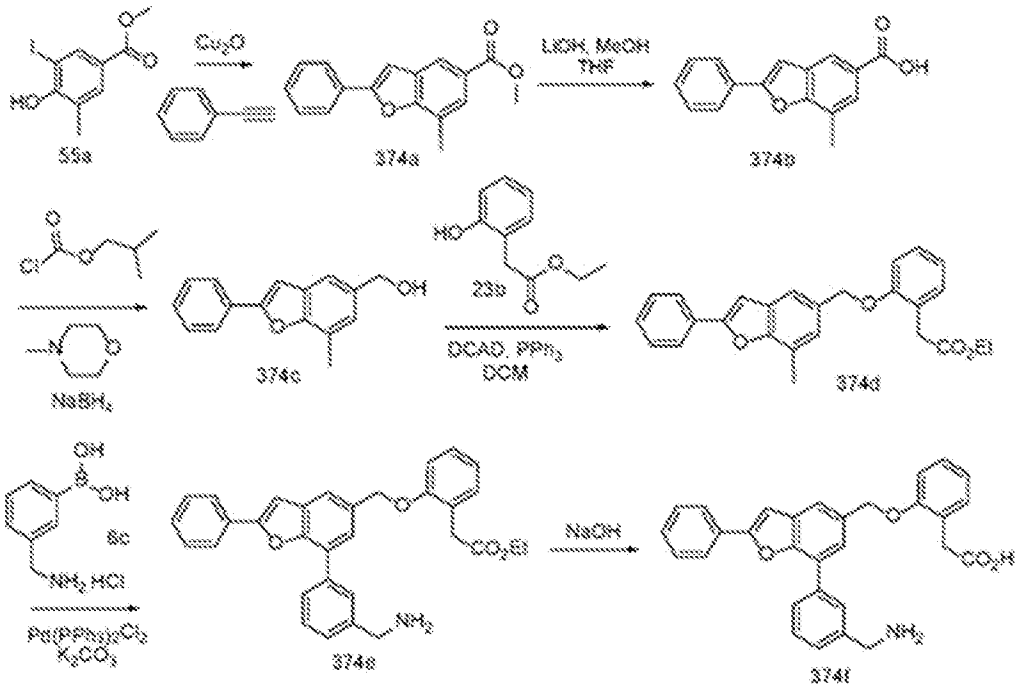
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (373a)

Compusul **373a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(227c)** (420 mg, 1,031 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (244 mg, 1,186 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (428 mg, 3,09 mmoli) în apă (2 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (109 mg, 0,155 mmoli) și încălzind la 100 °C pentru 7h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(373a)** (342 mg, 74% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,69, -121,98; MS (ES+): 452,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (373b)

Compusul **373b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(373a)** (330 mg, 0,731 mmoli) în MeOH/THF (2/10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (70,0 mg, 2,92 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (150g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(373b)** (210 mg, 68% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,58, - 118,50; MS (ES+) 420,10 (M+1), (ES-) 418,10 (M-1); MS (ES+): 424,10 (M+1), (ES-): 422,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4.HCl,0,75H_2O$: C, 60,89; H, 4,58; Cl, 7,49; N, 2,96; Găsit; C, 60,82; H, 4,55; Cl, 7,19; N, 2,98.

Schema 374 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (374f)

Etapa 1: Prepararea de 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilat de metil (374a)

Compusul **374a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55, din 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoat de metil **(55a)** (6 g, 14,85 mmoli) în piridină (20 mL) utilizând etinilbenzen (1,52 g, 14,85 mmoli) și oxid de cupru(I) (1,06 g, 7,43 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexani) 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(374a)** (1,6 g, 57%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,41 (m, 3H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilic (374b)

Compusul **374b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(374a)** (1,6 g, 4,23 mmoli) în THF (10 mL) MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (355 g, 8,46 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilic **(374b)** (1,4 g, 91%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 3H).

Etapa 3: Prepararea de (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol (374c)

Compusul **374c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilic **(374b)** (1,4 g, 3,84 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,466 g, 4,61 mmoli) în THF (50 mL), cloroformiat de izobutil (0,63 g, 4,61 mmoli) și $NaBH_4$ (0,436 g, 11,53 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat, după prelucrare și cristalizare din acetat de etil, (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol **(374c)** (1,04 g, 77%) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 5H), 4,52 (s, 2H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (374d)

Compusul **374d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol **(374c)** (0,3 g, 0,857 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,247 g, 0,942 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil (23b) (0,170 g, 0,942 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 0,346 g, 0,942 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%) 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(374d)** (0,206 g, 47% randament) sub forma unui solid incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m,

2H), 7,11 (s, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535 (M+23), (ES-): 511 (M-1).

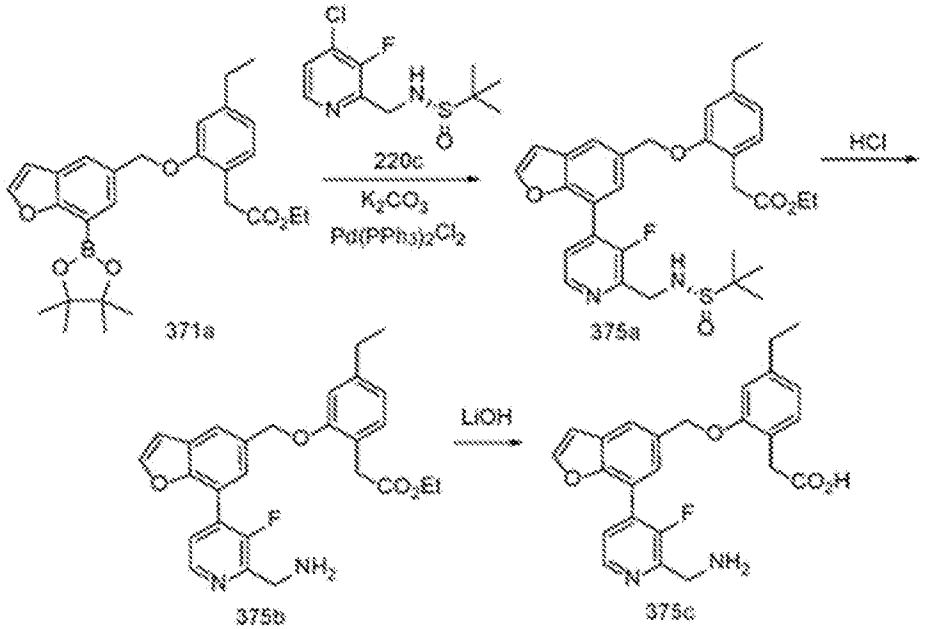
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (374e)

Compusul **374e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(374d)** (200 mg, 0,390 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (80 mg, 0,429 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (162 mg, 1,171 mmoli) în apă (mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (27 mg, 0,039 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 8 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-4%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(374e)** (146 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 492 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (374f)

Compusul **374f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(374e)** (146 mg, din etapa 5 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând hidroxid de sodiu (47 mg, 1,171 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(374f)** (115 mg, 64% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 464 (M+1), (ES-): 462 (M-1).

Schema 375 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (375c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (375a)

Compusul **375a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(371a)** (224 mg, 0,482 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (192 mg, 0,724 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (34 mg, 0,048 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,439 mL, 1,447 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-4%] 2-(2-((7-(2-

((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(375a)** (189 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 567 (M+1).

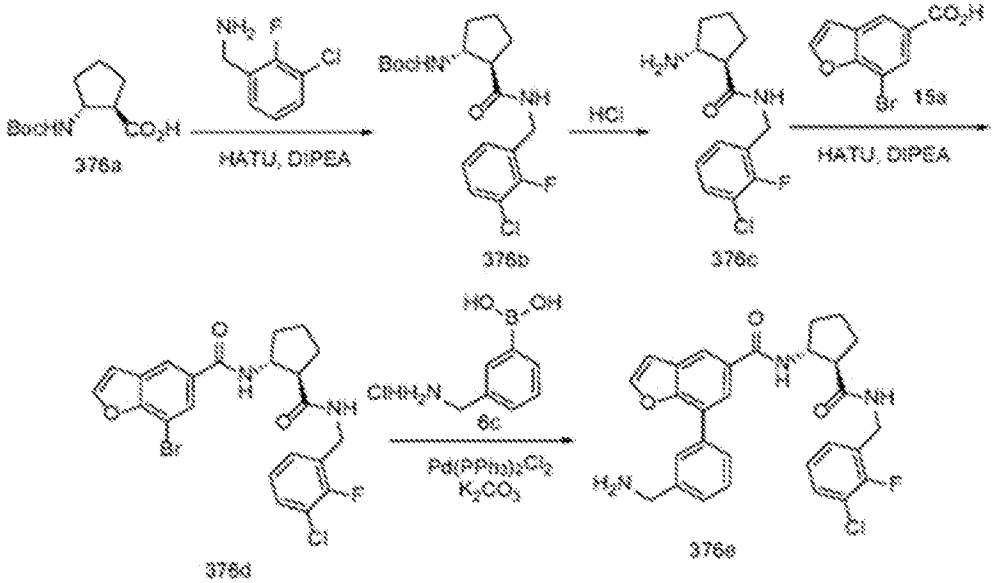
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (375b)

Compusul **375b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(375a)** (189 mg, 0,334 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,250 mL, 1,001 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(375b)** care s-a utilizat ca atare fără purificare în etapa următoare; MS (ES+): 463 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (375c)

Compusul **375c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(375b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,649 mL, 1,297 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(375c)** (26 mg, 23% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben pal după liofilizare. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 - 8,40 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 - 4,27 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,37; MS (ES+): 435 (M+1), (ES-): 433 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}FN_2O_4$•1,35HCl•1,75H_2O: C, 58,28; H, 5,45; Cl, 9,29; N, 5,44; Găsit: C, 58,38; H, 5,16; Cl, 9,38; N, 5,40.

Schema 376 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă (376e)

Etapa 1: Prepararea de ((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamat de *terț*-butil (376b)

Compusul **376b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (*trans*)-2-((*terț*-butoxicarbonil)amino)ciclopentancarboxilic **(376a)** (0,46 g, 2,006 mmoli; CAS# 245115-25-7) în DCM (10 mL) utilizând (3-cloro-2-fluorofenil)metanamină (0,336 g, 2,107 mmoli), DIPEA (1,051 mL, 6,02 mmoli) și HATU (0,915 g, 2,408 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0 la 30% în hexan) ((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamat de *terț*-butil **(376b)** sub forma unui ulei opac; MS (ES+): 371/373 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă (376c)

Compusul **376c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din ((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)carbamat de terț-butil **(376b)** (din etapa 1 de mai sus) în metanol (10 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 10,03 mL, 40,1 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 0-10% MeOH în DCM) (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(376c)** (60 mg, 11% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,49 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,35 (qd, J = 15,2, 5,7 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 7,4, 5,7 Hz, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,08 (td, J = 11,5, 9,9, 4,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 4H); MS (ES+): 271/273 (M+1).

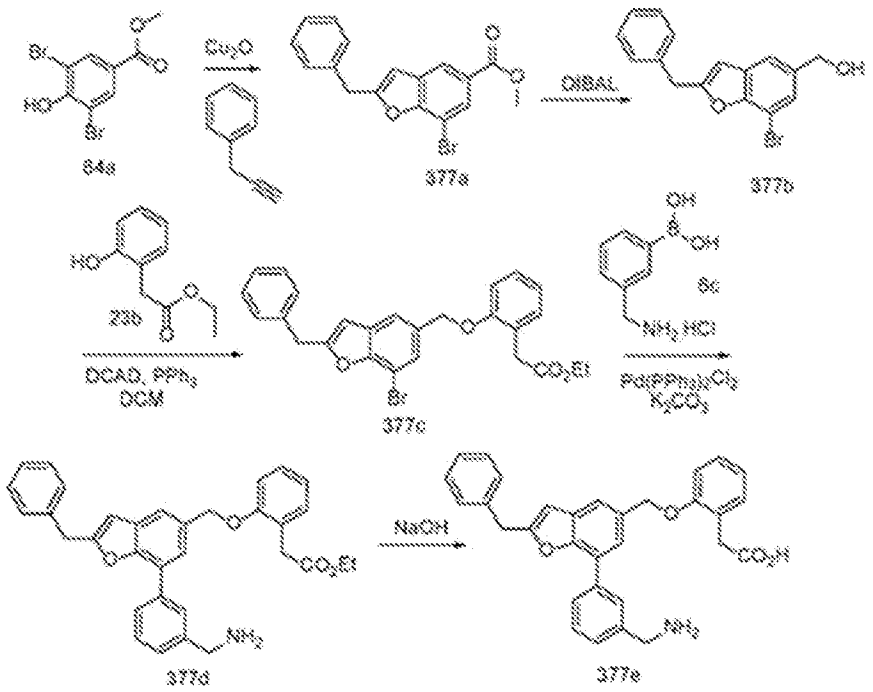
Etapa 3: Prepararea de 7-bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă (376d)

Compusul **376d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)ciclopentancarboxamidă **(376c)** (60 mg, 0,222 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (59 mg, 0,244 mmoli), DIPEA (0,116 mL, 0,665 mmoli) și HATU (101 mg, 0,266 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0 la 30% în hexan) 7-bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă **(376d)** (90 mg, 82% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 6,0, 1,9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,19 (m, 3H), 2,76 (td, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 2,09-1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,55 (m, 4H); MS (ES+): 493/495 (M+1); (ES-): 491/493 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă (376e)

Compusul **376e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din -bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă **(376d)** (77 mg, 0,156 mmoli) în dioxan (2 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (32 mg, 0,172 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (65 mg, 0,468 mmoli) în apă (1 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (11 mg, 0,016 mmoli) și încălzind la 100 °C în atmosferă de argon timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamidă **(376e)** (62 mg, 76% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,22 (m, 3H), 4,16 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,90 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 2,12 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,52 (m, 4H).; MS (ES+): 520/522 (M+1), (ES-): 518/520; Analiza a calculat pentru $C_{29}H_{27}ClFN_3O_3$•HCl•1,5H_2O: C, 59,70; H, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; Găsit: C, 59,38; H, 5,09; Cl, 12,20; N, 7,13.

Schema 377 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (377e)

Etapa 1: Prepararea de 2-benzil-7-bromobenzofuran-5-carboxilat de metil (377a)

Compusul **377a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 55 din 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoat de metil **(84a)** (2,0 g, 6,45 mmoli) în piridină (17 mL) utilizând prop-2-in-1-ilbenzen (0,825 g, 7,10 mmoli) și oxid de cupru(I) (0,462 g, 3,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-3% în hexani) 2-benzil-7-bromobenzofuran-5-carboxilat de metil **(377a)** (0,93 g, 42% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,43 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H); MS (ES+): 345/347 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de (2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol (377b)

Compusul **377b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 2-benzil-7-bromobenzofuran-5-carboxilat de metil **(377a)** (0,93 g, 2,69 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând DIBAL-H 1 M în DCM (6,74 mL, 6,74 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) (2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(377b)** (0,73 g, 85% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,26 (m, 8H), 6,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 339/341 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (377c)

Compusul **377c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(377b)** (0,73 g, 2,302 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (0,905 g, 3,45 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,622 g, 3,45 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,268 g, 3,45 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%) 2-(2-((2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(377c)** (0,81 g, 73% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 7H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501/503 (M+Na), (ES-): 477/479 (M-1).

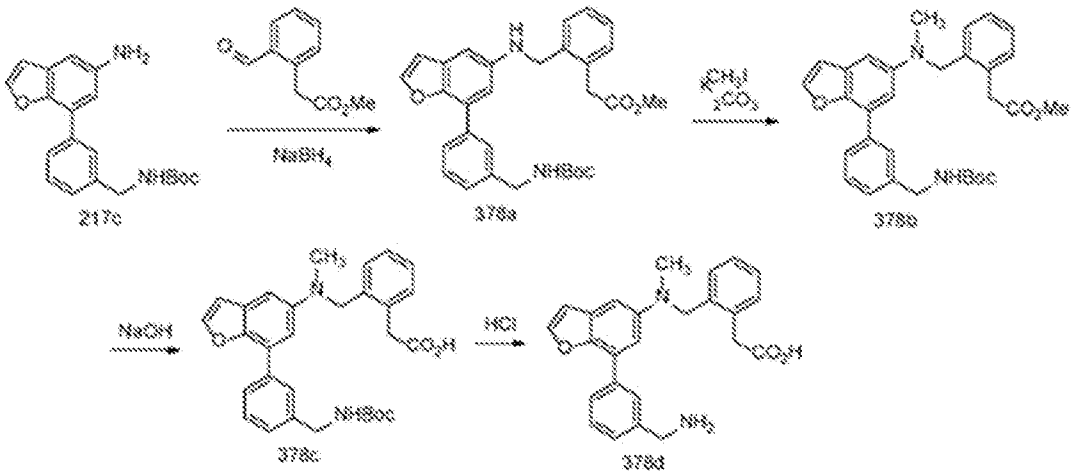
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (377d)

Compusul **377d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-benzil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(377c)** (85 mg, 0,177 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (37 mg, 0,195 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (74 mg, 0,532 mmoli) în apă (1 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (13 mg, 0,018 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-6%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(377d)** (48 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 506 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (377e)

Compusul **377e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(377d)** (48 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând hidroxid de sodiu (22 mg, 0,532 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-benzilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(377e)** (41 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 478 (M+1), (ES-): 476 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{31}H_{27}NO_4$•HCl•H_2O: C, 69,98; H, 5,68; N, 2,63; Cl, 6,66; Găsit: C, 69,81; H, 5,33; N, 2,65; Cl, 7,01.

Schema 378 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic (378d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil (378a)

Compusul **378a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 279 din 3-(5-aminobenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(217c)** (104 mg, 0,307 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând 2-(2-formilfenil)acetat de metil (66 mg, 0,369 mmoli; CAS# 63969-83-5) și borohidrură de sodiu (58 mg, 1,537 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil **(378a)** (117 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 501 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetat de metil (378b)

La o soluție de 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil **(378a)** (117 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeCN (10 mL) s-a adăugat iodură de metil (218 mg, 1,537 mmoli), K_2CO_3 (85 mg, 0,615 mmoli) și s-a încălzit la 40 °C timp de 48 h. Amestecul de reacție s-a răcit și s-a evaporat la sec. Reziduul s-a preluat în apă (25 mL) și s-a extras cu EtOAc (3 x 25 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu H_2O (25 mL), saramură (25 mL), s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe

coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) pentru a furniza 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetat de metil **(378b)** (67 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 515 (M+1).

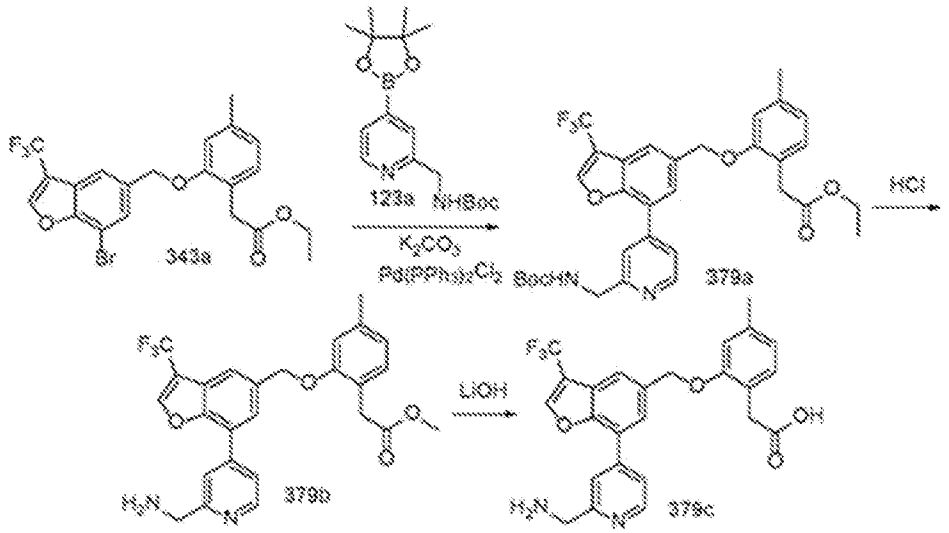
Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic (378c)

Compusul **378c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4, din 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetat de metil **(378b)** (67 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând NaOH (36,9 mg, 0,922 mmoli) Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic **(378c)** care s-a utilizat ca atare în etapa următoare; MS (ES+): 501 (M+1), (ES-): 499 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic (378d)

Compusul **378d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din acid 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic **(378c)** (din etapa 3 de mai sus) în dioxan (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,768 mL, 3,07 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetic **(378d)** (50 mg, 41% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6+ D_2O) δ 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,11 (s, 3H); MS (ES+): 401 (M+1), (ES-): 399 (M-1).

Schema 379 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (379c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (379a)

Compusul **379a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(343a)** (141 mg, 0,299 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (150 mg, 0,449 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (32 mg, 0,045 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (124 mg, 0,898 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(379a)** (179 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 599,3 (M+1).

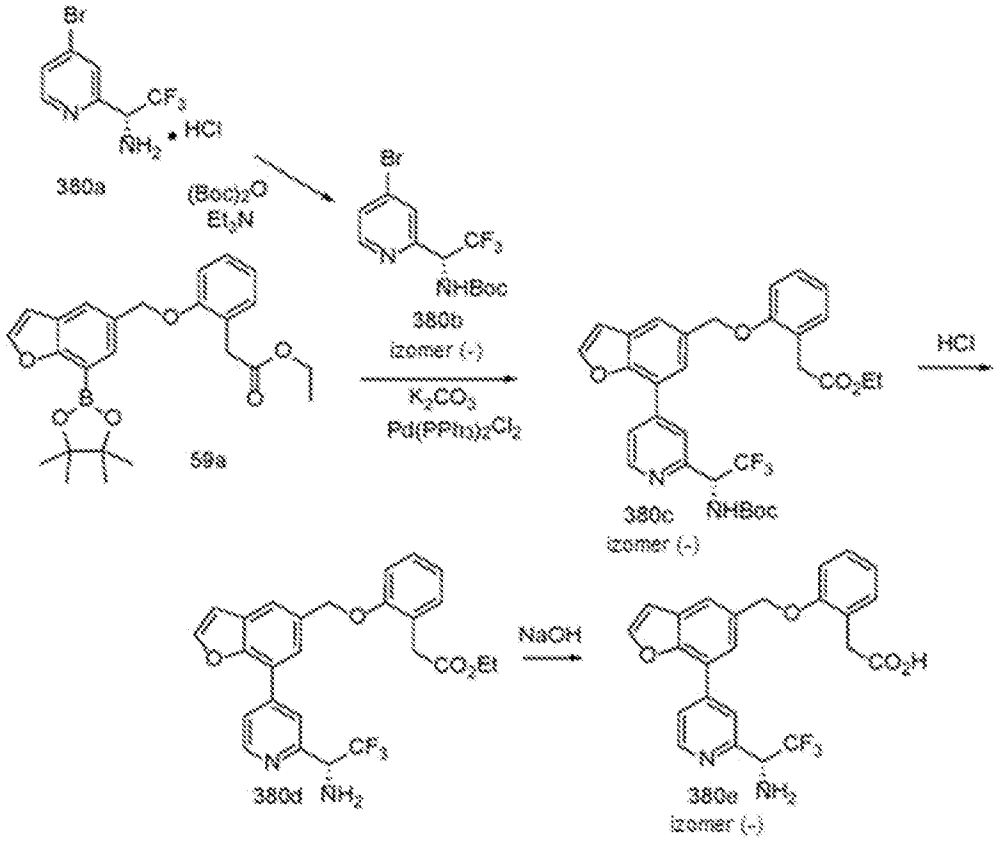
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil (379b)

Compusul **379b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(379a)** (175 mg, 0,292 mmoli) în metanol (6 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,6 mL, 2,4 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-80%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil **(379b)** (91 mg, 64% randament) sub formă de ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07. MS (ES+): 485,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (379c)

Compusul **379c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de metil **(379b)** (89 mg, 0,184 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare), THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (61 mg, 1,454 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(379c)** (51 mg, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 3H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 2,7 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99. MS (ES+): 471,1 (M+1); MS(ES-): 469,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 55,29; H, 4,69; N, 5,16, Cl, 8,16; Găsit: C, 55,20; H, 4,71; N, 5,20, Cl, 8,08.

Schema 380 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (380e)

Etapa 1: Prepararea de (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (R)-*terț*-butil (380b)

La o soluție de clorhidrat de (R)-1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanamină **(380a)** (200 mg, 0,686 mmoli; CAS# 1213120-39-8) în DCM (10 mL) s-a adăugat anhidridă Boc (449 mg, 2,058 mmoli), Et_3N (208 mg, 2,058 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția s-a diluat cu DCM (20 mL), s-a spălat cu H_2O (2 x 25 mL), saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu metanol în DCM de la 0-5%] pentru a furniza produsul (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (R)-*terț*-butil **(380b)** (120 mg, 49% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 5,53 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -65 (c = 0,04, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil (380c)

Compusul **380c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (134 mg, 0,307 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (R)-*terț*-butil **(380b)** (120 mg, 0,338 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,031 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (127 mg, 0,922 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 0-15% în hexan] 2-(2-((7-(2-(1-((terț-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(380c)** (97 mg, 54,0% randament) sub forma unui ulei verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, 1H), 8,35 - 8,13 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 585 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -40 (c = 0,015, MeOH).

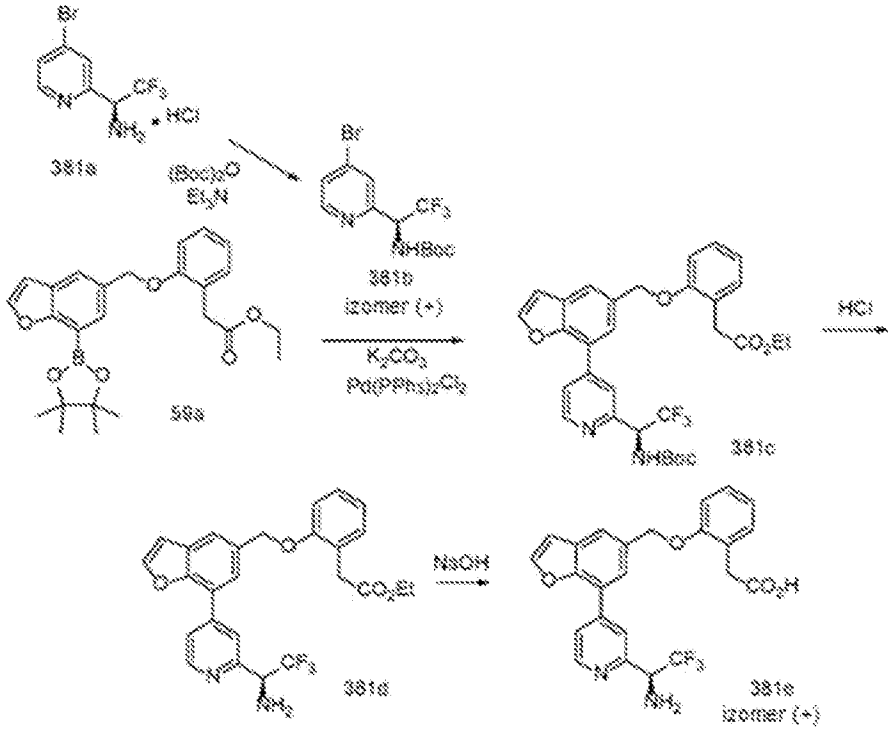
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil (380d)

Compusul **380d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(380c)** (97 mg, 0,166 mmoli) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,830 mL, 3,32 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare, 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(380d)** (80 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 485 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (380e)

Compusul **380e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (R)-etil **(380d)** (80 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (4 mL), apă (1 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de NaOH (0,498 mL, 0,498 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(380e)** (65 mg, 86% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 5,84 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 457 (M+1), (ES-): 455 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_3N_2O_4$•1,15HCl•2H2O: C, 53,94; H, 4,56; Cl, 7,63; N, 5,24; Găsit: C, 53,97; H, 4,30; Cl, 7,96; N, 5,17; Rotație optică $[\alpha]_D$ = -2,62 (c = 0,305, MeOH).

Schema 381 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (381e)

Etapa 1: Prepararea de (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (S)-*terț*-butil (381b)

Compusul **381b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 380 din clorhidrat de (S)-1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanamină **(381a)** (200 mg, 0,686 mmoli; CAS# 1213859-26-7) în DCM (10 mL) utilizând anhidridă Boc (449 mg, 2,058 mmoli), Et_3N (208 mg, 2,058 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, MeOH 0-5% în DCM) (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (S)-*terț*-butil **(381b)** (70 mg, 29% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 5,66 - 5,34 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +36 (c = 0,05, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (381c)

Compusul **381c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (80 mg, 0,183 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamat de (S)-*terț*-butil **(381b)** (72 mg, 0,202 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (13 mg, 0,018 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (76 mg, 0,550 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 0-15% în hexan] 2-(2-((7-(2-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(381c)** sub forma unui ulei gros verde deschis; MS (ES+): 585 (M+1).

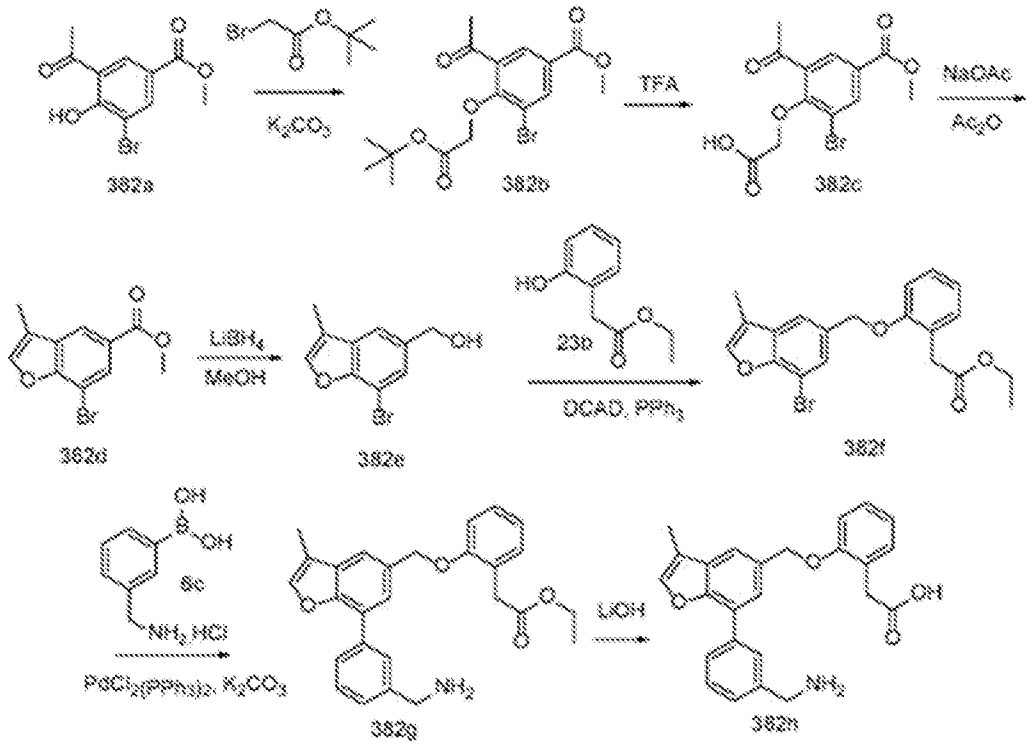
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (381d)

Compusul **381d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(1-((*terț*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(381c)** (din etapa 2 de mai sus) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,458 mL, 1,834 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare, 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(381d)** (20 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 485 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (381e)

Compusul **381e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(381d)** (20 mg, din etapa 3 de mai sus) în MeOH (4 mL), apă (1 mL) utilizând NaOH (22,00 mg, 0,550 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(381e)** (15 mg, 18% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 8,2, 7,7, 1,1 Hz, 2H), 5,94 - 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 457 (M+1), (ES-): 455 (M-1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +3,56 (c = 0,225, MeOH).

Schema 382 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3 -metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (382h)

Etapa 1: Prepararea de 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*terț*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoat de metil (382b)

Un amestec de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoat de metil **(382a)** (1,03 g, 3,77 mmoli), 2-bromoacetat de *terț*-butil (1,1 g, 5,64 mmoli; CAS#160753-84-4) și K_2CO_3 (1,26 g, 9,12 mmoli) în acetonă (30 mL) s-a încălzit la reflux peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și solidul s-a îndepărtat prin filtrare. Filtratul s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-35%] pentru a da 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*terț*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoat de metil **(382b)** (1,39 g, 95% randament) sub formă de ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acetic (382c)

Compusul **382c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*terț*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoat de metil **(382b)** (1,38 g, 3,56 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (10,98 mL, 143 mmoli). Aceasta a dat, după prelucrarea și triturarea reziduului în hexani, acid 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acetic **(382c)** (1,18 g, 100% randament) sub forma unui solid gri; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (382d)

Un amestec de acid 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acetic **(382c)** (1,1 g, 3,32 mmoli) și NaOAc anhidru (1,090 g, 13,29 mmoli) în Ac_2O (25 mL, 265 mmoli) s-a încălzit la reflux peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu apă și s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție saturată apoasă de NaHCOs, saramură, s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(24 g), eluând cu acetat de etil în hexani 0-35%] pentru a da 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(382d)** (424 mg, 47% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,27 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Etapa 4: Prepararea de (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol (382e)

Compusul **382e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(382d)** (420 mg, 1,561 mmoli) în THF (15 mL) utilizând $LiBH_4$ (1,8 mL, 7,20 mmoli) și MeOH (0,27 mL, 6,67 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol **(382e)** (376 mg, 100% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (382f)

Compusul **382f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol **(382e)** (370 mg, 1,535 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (443 mg, 1,688 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (332 mg, 1,842 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (620 mg, 1,688 mmoli) în DCM (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(382f)** (299 mg, 48% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 14,1, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,22 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

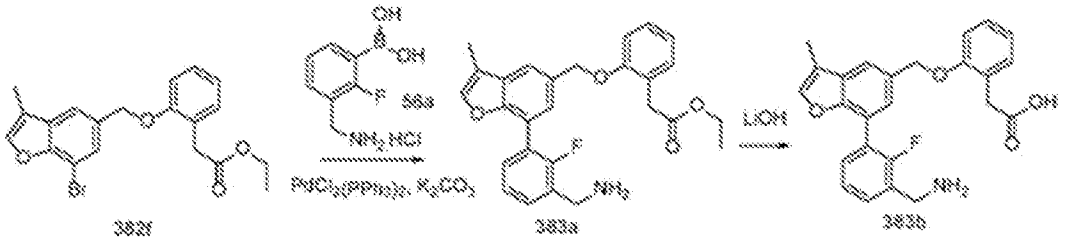
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (382g)

Compusul **382g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(382f)** (157 mg, 0,389 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (88 mg, 0,584 mmoli), K_2CO_3 (161 mg, 1,168 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (41 mg, 0,058 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(382g)** (167 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 430,2 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (382h)

Compusul **382h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(382g)** (163 mg, 0,38 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (70 mg, 1,668 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(382h)** (78 mg, 51% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ES+): 402,2 (M+1); MS (ES-): 400,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl.H_2O: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; Găsit: C, 66,12; H, 5,75; Cl, 7,61, N, 3,10.

Schema 383 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (383b)

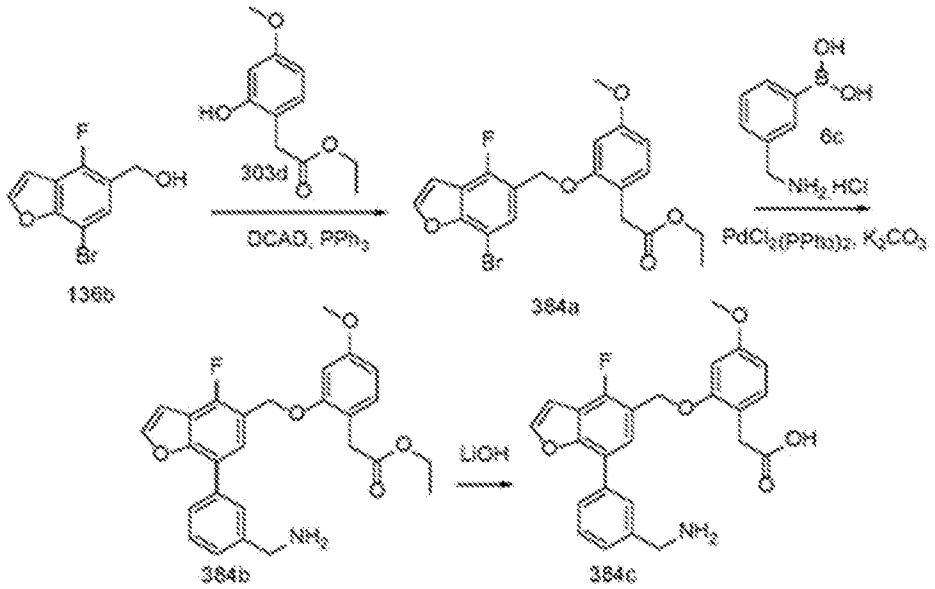
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (383a)

Compusul **383a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(382f)** (139 mg, 0,345 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (106 mg, 0,517 mmoli), K_2CO_3 (143 mg, 1,034 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (36 mg, 0,052 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 45 min pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(383a)** (154 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 448,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (383b)

Compusul **383b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(383a)** (154 mg, 0,344 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (79 mg, 1,883 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(383b)** (85 mg, 59% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 2H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,73 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,51; MS (ES+): 420,1 (M+1); MS (ES-): 418,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl.H_2O: C, 63,36; H, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; Găsit: C, 63,51; H, 5,38; Cl, 7,79, N, 3,28.

Schema 384 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (384c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (384a)

Compusul **384a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (594 mg, 2,424 mmoli) în DCM (75 mL) utilizând trifenilfosfină (699 mg, 2,67 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (612 mg, 2,91 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 979 mg, 2,67 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(384a)** (703 mg, 66% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,53.

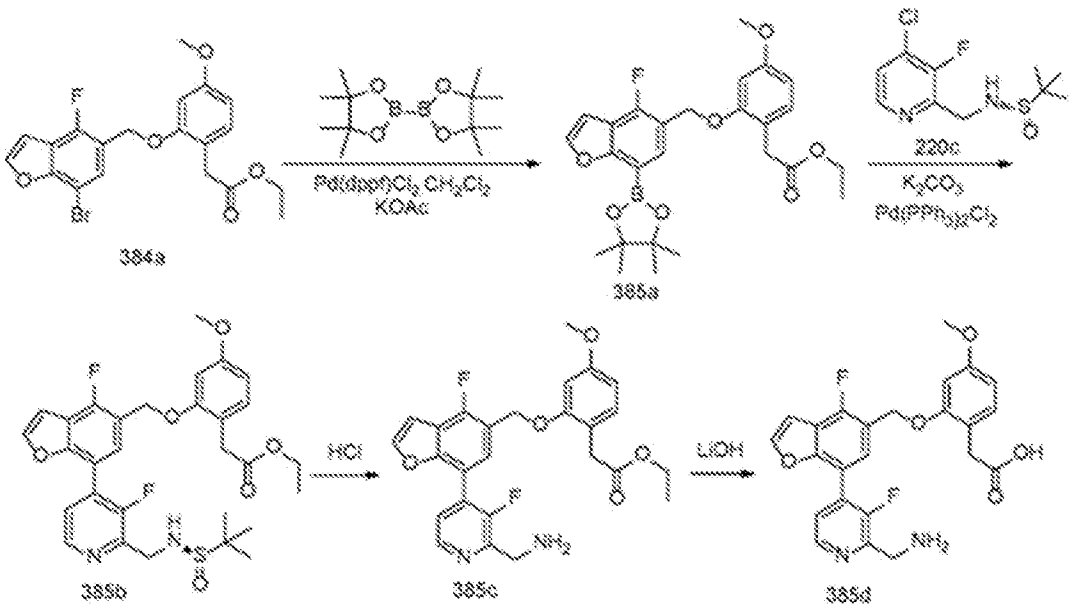
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (384b)

Compusul **384b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(384a)** (150 mg, 0,343 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (78 mg, 0,515 mmoli), K_2CO_3 (142 mg, 1,029 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (36 mg, 0,051 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(384b)** (109 mg, 69% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-125,43. MS (ES+): 464,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (384c)

Compusul **384c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(384b)** (105 mg, 0,227 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (38 mg, 0,906 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(384c)** (79 mg, 80% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,91 - 8,18 (m, 3H), 8,18 - 8,01 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,52 - 6,34 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -124,69; MS (ES+): 436,1 (M+1); MS (ES-): 434,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_5$.HCl,0,25H_2O: C, 63,03; H, 4,97; Cl, 7,44; N, 2,94; Găsit: C, 63,25; H, 4,82; Cl, 7,19; N, 2,92.

Schema 385 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (385d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (385a)

Compusul **385a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(384a)** (250 mg, 0,572 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (218 mg, 0,858 mmoli), acetat de potasiu (168 mg, 1,715 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (70 mg, 0,086 mmoli) în dioxan anhidru (6 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 95 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385a)** (189 mg, 68% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,97 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,86.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (385b)

Compusul **385b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385a)** (185 mg, 0,382 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (121 mg, 0,458 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (40 mg, 0,057 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (158 mg, 1,146 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385b)** (224 mg, 100% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 587,2 (M+1).

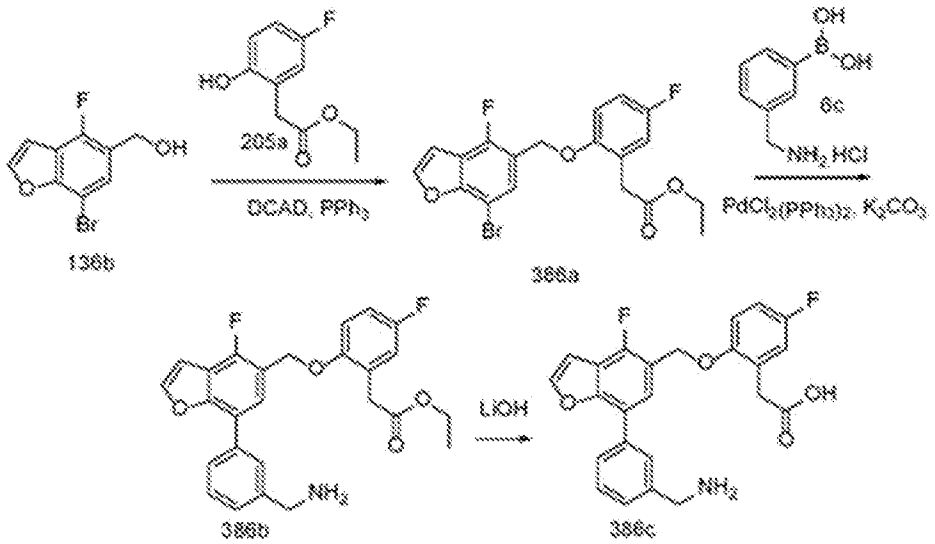
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (385c)

Compusul **385c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385b)** (224 mg, 0,382 mmoli) în MeOH (8 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,5 mL, 2,0 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385c)** (79 mg, 43% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 483,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (385d)

Compusul **385d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(385c)** (75 mg, 0,155 mmoli) în MeOH/THF (6 mL fiecare), utilizând hidroxid de litiu hidrat (50 mg, 1,192 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(385d)** (42 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,45 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,26, -128,47. MS (ES+): 455,1 (M+1); MS(ES-): 453,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$.HCl,2,5H_2O: C, 53,79; H, 4,89; Cl, 6,62; N, 5,23; Găsit: C, 53,73; H, 4,77; Cl, 6,83; N, 5,37.

Schema 386 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (386c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (386a)

Compusul **386a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (0,98 g, 4,00 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (1,154 g, 4,40 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (0,951 g, 4,80 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,615 g, 4,40 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386a)** (1,65 g, 97% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,58, -124,55.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (386b)

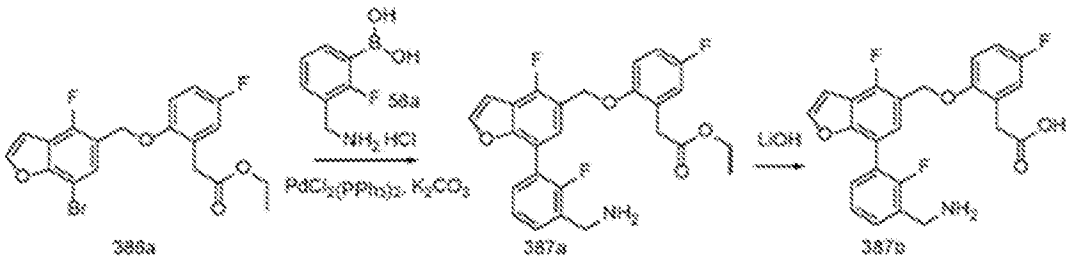
Compusul **386b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386a)** (150 mg, 0,353 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (80 mg, 0,529 mmoli), K_2CO_3 (146 mg, 1,058 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (37 mg, 0,053 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386b)** (127 mg, 80% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 6,7, 3,9, 2,1 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,22

- 7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 5,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,74, -125,46. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (386c)

Compusul **386c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386b)** (123 mg, 0,272 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (60 mg, 1,430 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(386c)** (103 mg, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dq, *J* = 7,3, 3,0, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -123,66, -124,66; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4.HCl.H_2O$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Găsit: C, 60,08; H, 4,80; Cl, 7,32; N, 2,96.

Schema 387 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (387b)

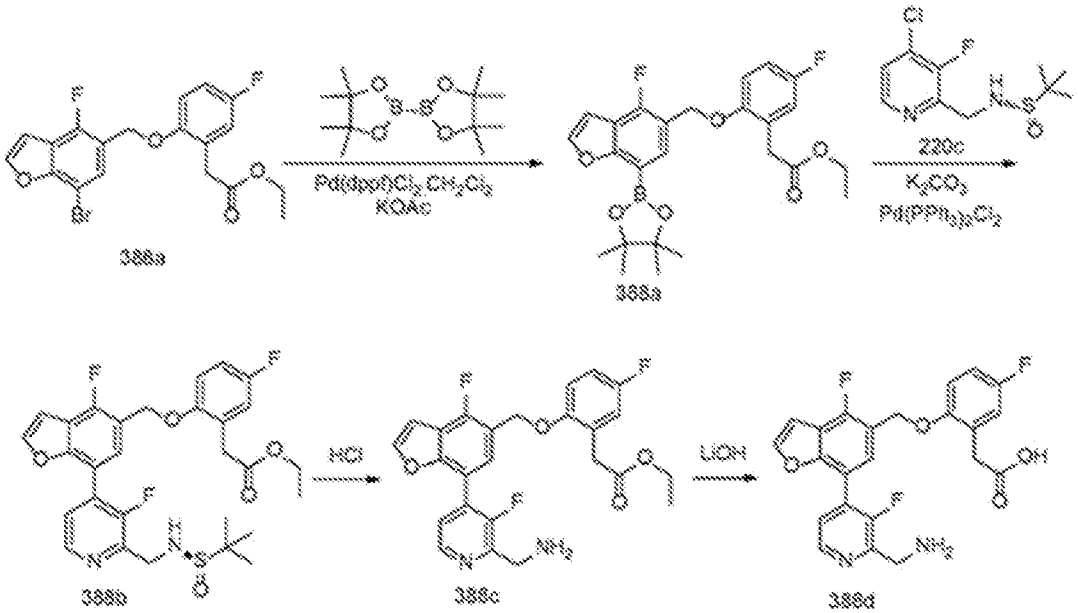
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (387a)

Compusul **387a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386a)** (156 mg, 0,367 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (93 mg, 0,550 mmoli), K_2CO_3 (152 mg, 1,101 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (39 mg, 0,055 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(387a)** (153 mg, 89% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 470,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (387b)

Compusul **387b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(387a)** (153 mg, 0,326 mmoli) în MeOH/THF (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (61 mg, 1,454 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(387b)** (57 mg, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,48 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,49, -123,53, -123,60; MS(ES+): 442,1 (M+1), MS(ES-): 440,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{18}F_3NO_4.HCl.O,75H_2O$: C, 58,66; H, 4,21; Cl, 7,22; N, 2,85; Găsit: C, 58,74; H, 4,24; Cl, 7,38; N, 2,97.

Schema 388 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (388d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (388a)

Compusul **388a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386a)** (630 mg, 1,482 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (564 mg, 2,222 mmoli), acetat de potasiu (436 mg, 4,44 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (181 mg, 0,222 mmoli) în dioxan anhidru (12 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 95 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(388a)** (596 mg, 85% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (qd, J = 4,2, 3,8, 1,7 Hz, 3H), 5,17 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,95 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,98, -123,68.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (388b)

Compusul **388b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(388a)** (252 mg, 0,534 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (184 mg, 0,694 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (40 mg, 0,057 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (221 mg, 1,601 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(388b)** (307 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare, utilizat în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES+): 575,2 (M+1).

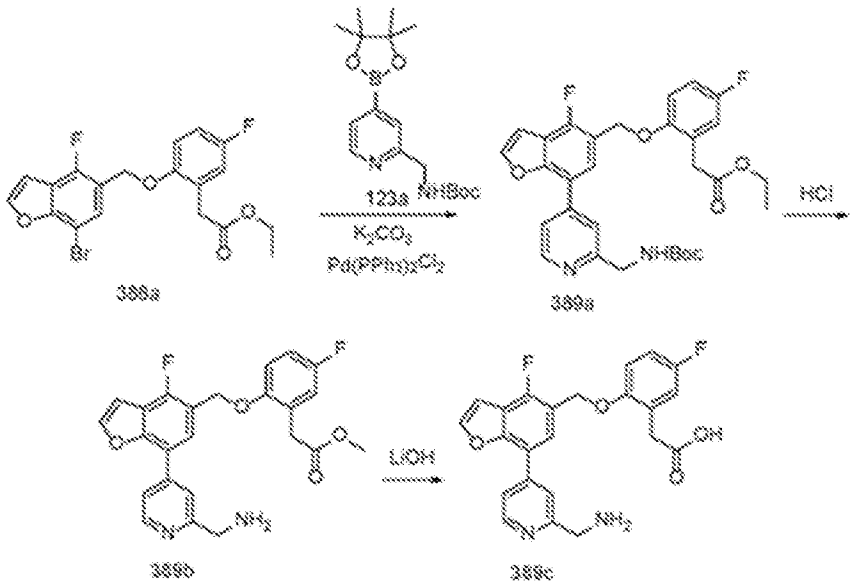
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (388c)

Compusul **388c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(388b)** (307 mg, 0,534 mmoli) în MeOH (8 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,6 mL, 2,40 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-100%] amestec de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de metil și etil **(388c)** sub forma unui ulei incolor. MS (ES+): 471,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (388d)

Compusul **388d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(388c)** (138 mg, 0,293 mmoli) în MeOH (6 mL), utilizând hidroxid de litiu hidrat (71 mg, 1,692 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu apă în acetonitril (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(388d)** (91 mg, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,24, -123,56, -128,49; MS (ES+): 443,1 (M+1); MS(ES-): 441,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$.HCl,0,5H_2O: C, 56,62; H, 3,93; Cl, 7,27; N, 5,74; Găsit: C, 56,53; H, 3,81; Cl, 7,25; N, 5,79.

Schema 389 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (389c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (389a)

Compusul **389a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(386a)** (240 mg, 0,564 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(123a)** (264 mg, 0,790 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (59 mg, 0,085 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (234 mg, 1,693 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA-80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(389a)** (288 mg, 92% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 553,2 (M+1).

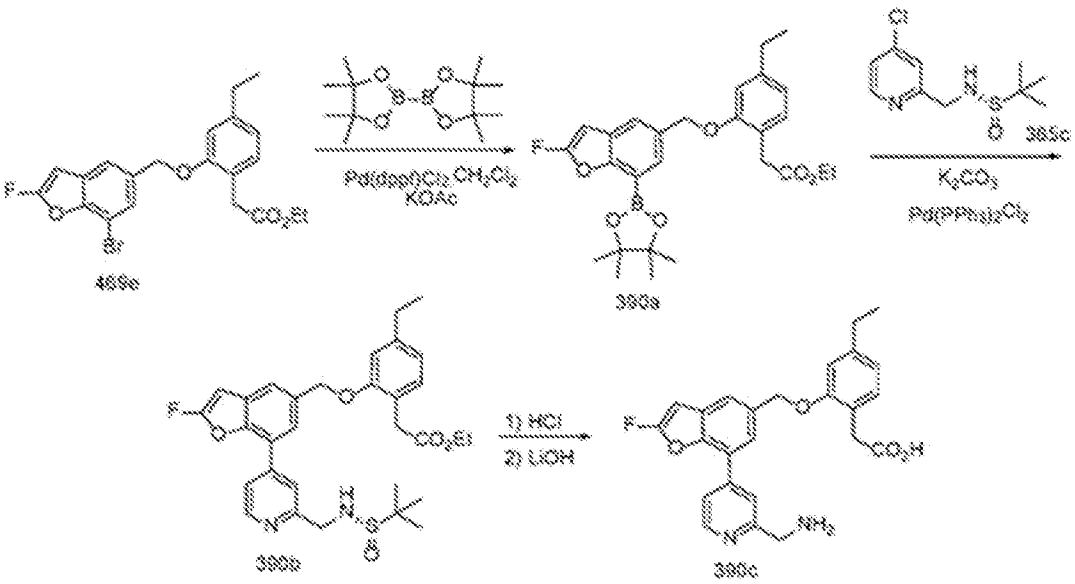
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de metil (389b)

Compusul **389b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(389a)** (288 mg, 0,521 mmoli) în MeOH (6 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1 mL, 4,0 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de metil **(389b)** (229 mg, 100% randament) sub forma unui solid alb galben, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES+): 439,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (389c)

Compusul **389c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de metil **(389b)** ((229 mg, 0,506 mmoli) în MeOH (6 mL), utilizând hidroxid de litiu hidrat (111 mg, 2,65 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(389c)** (132 mg, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 3H), 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,10, -123,60; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS(ES-): 423,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,2HCl.H_2O: C, 53,61; H, 4,30; Cl, 13,76; N, 5,44; Găsit: C, 53,54; H, 4,13; Cl, 13,45; N, 5,43.

Schema 390 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (390c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (390a)

Compusul **390a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469e)** (350 mg, 0,804 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (306 mg, 1,206 mmoli), acetat de potasiu (237 mg, 2,412 mmoli) și $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (66 mg, 0,080 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-5%] 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(390a)** (326 mg, 84% randament) sub forma unui ulei opac; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,19 - 1,13 (m, 15H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H);^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,75; MS (ES+): 505,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de (S)-etil (390b)

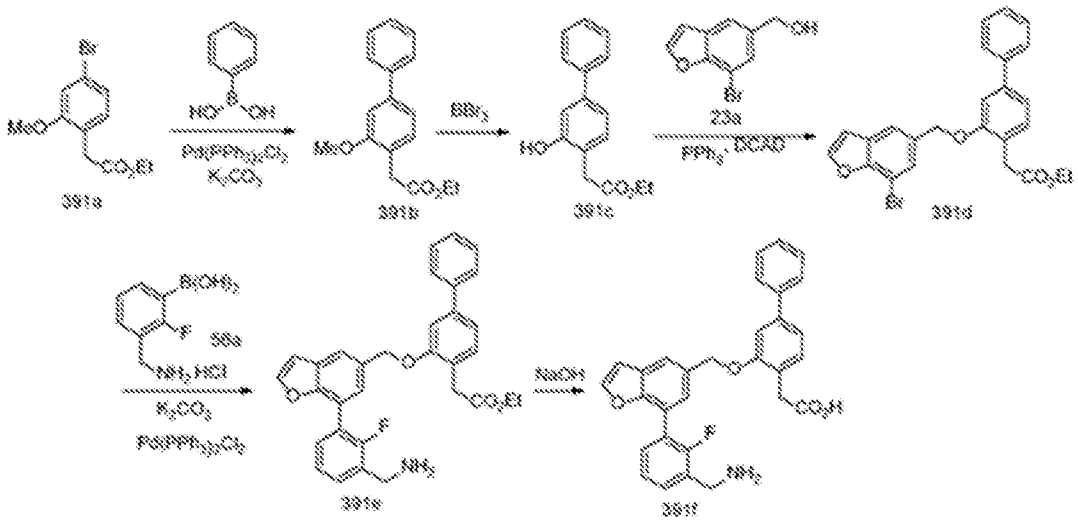
Compusul **390b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(390a)** (156 mg, 0,323 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(*S*)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (88 mg, 0,356 mmoli), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23 mg, 0,032 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (134 mg, 0,970 mmoli) în apă (0,3 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12

g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-3%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de (S)-etil **(390b)** (111 mg, 61% randament) sub forma unui ulei portocaliu; MS (ES+): 567,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (390c)

Compusul **390c** s-a preparat din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de (S)-etil **(390b)** (111 mg, 0,196 mmoli) în THF (4 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,147 mL, 0,588 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. O soluție de LiOH 2,0 M (0,378 mL, 0,757 mmoli) s-a adăugat și s-a agitat la 40 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(390c)** (11 mg, 17% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,60 (q, 2H), 1,18 (t, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,21; LC, 2,069 min, 98,3%; MS (ES+): 435,2 (M+1); (ES-): 433,1 (M-1).

Schema 391 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (391f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (391b)

Compusul **391b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetat de etil **(391a)** (0,95 g, 3,48 mmoli; CAS#1261570-38-0) în dioxan (8 mL) utilizând acid fenilboric (0,467 g, 3,83 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,244 g, 0,348 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1,442 g, 10,43 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-5%] 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391b)** (0,67 g, 71% randament) sub forma unui ulei gros incolor limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2H), 7,47 (tq, J = 6,8, 0,9 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1, 0,8 Hz, 3H); MS (ES+): 293 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (391c)

Compusul **391c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391b)** (0,67 g, 2,479 mmoli) în diclorometan (10 mL) utilizând tribromură de bor (4,96 mL, 4,96 mmoli, soluție 1M în DCM). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan) 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391c)** (0,46 g, 72% randament) sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 257 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (391d)

Compusul **391d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (0,448 g, 1,974 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (0,941 g, 3,59 mmoli), 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391c)** (0,46 g, 1,795 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,318 g, 3,59 mmoli) în DCM (25 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%) 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391d)** (0,69 g, 83% randament) sub forma unui solid verde pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,09 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487/489 (M+Na).

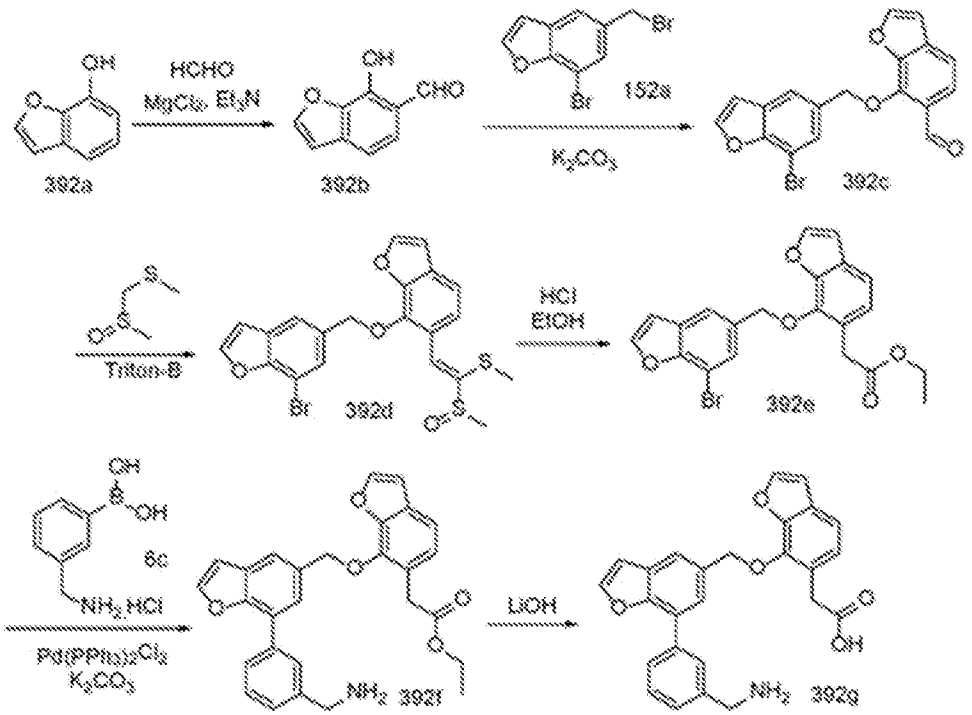
Etapa 4: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (391e)

Compusul **391e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391d)** (135 mg, 0,290 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (66 mg, 0,319 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,029 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (120 mg, 0,870 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu MeOH în DCM de la 0-5%] 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391e)** (65 mg) sub forma unui ulei galben deschis limpede; MS (ES+): 510 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (391f)

Compusul **391f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391e)** (65 mg, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (23 mg, 0,58 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(391f)** (50 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 4H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 482 (M+1), (ES-): 480 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{24}FNO_4$•HCl•$2H_2O$: C, 65,04; H, 5,28; Cl, 6,40; N, 2,53: Găsit: C, 65,04; H, 5,00; Cl, 6,74; N, 2,61.

Schema 392 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetic (392g)

Etapa 1: Prepararea de 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehidă (392b)

Compusul **392b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 266 din benzofuran-7-ol **(392a)** (500 mg, 3,73 mmoli; CAS#4790-81-2) utilizând $MgCl_2$ (532 mg, 5,59 mmoli), Et_3N (1,975 mL, 14,17 mmoli), paraformaldehidă (2,239 g, 74,6 mmoli) în MeCN anhidră (25 mL) Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 25 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehidă **(392b)** (133 mg, 22,00% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 10,27 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Etapa 2: Prepararea de 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehidă (392c)

Compusul **392c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (125 mg, 0,771 mmoli) utilizând 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehidă **(392b)** (224 mg, 0,771 mmoli) și K_2CO_3 (320 mg, 2,313 mmoli) în DMF (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc în hexan) 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehidă **(392c)** (255 mg, 89%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H).

Etapa 3: Prepararea de (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofuran (392d)

Compusul **392d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehidă **(392c)** (250 mg, 0,674 mmoli) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (134 mg, 1,078 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%) (0,153 mL, 0,337 mmoli) în THF (10 mL) și încălzind la 70° C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofuran **(392d)** (322 mg, 100% randament) sub forma unui sirop galben; MS (ES+): 477,0, 479,9 (M, M+2).

Etapa 4: Prepararea de 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil (392e)

Compusul **392e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofuran **(392d)** (322 mg, 0,674 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,674 mL, 2,70 mmoli) și încălzind la reflux timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil **(392e)** (135 mg, 47% randament) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

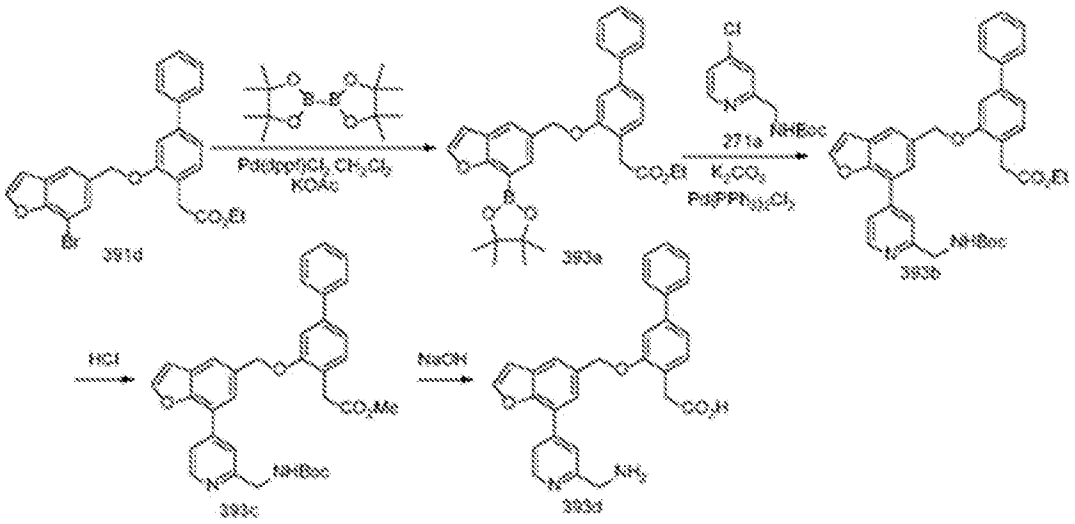
Etapa 5: Prepararea de 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil (392f)

Compusul **392f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil **(392e)** (125 mg, 0,291 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (68 mg, 0,364 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31 mg, 0,044 mmoli) și K_2CO_3 (121 mg, 0,894 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 12 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%) 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil **(392f)** (70 mg, 53% randament) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 9,1, 1,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H; MS (ES+): 456,1 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetic (392g)

Compusul **392g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetat de etil **(392f)** (68 mg, 0,149 mmoli) în THF (10 mL), MeOH (2 mL), utilizând o soluție de hidroxid de litiu (14 mg, 0,597 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetic **(392g)** (52 mg, 81% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS (ES+): 428,10 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl,1,25H_2O: C, 64,20; H, 5,08; Cl, 7,29; N, 2,88; Găsit: C, 64,27; H, 5,17; Cl, 7,35; N, 2,89.

Schema 393 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (393d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (393a)

Compusul **393a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(391d)** (328 mg, 0,705 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (268 mg, 1,057 mmoli), acetat de potasiu (208 mg, 2,115 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (58 mg, 0,070 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-10%] 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(393a)** (331 mg, 92% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 3H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil (393b)

Compusul **393b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(393a)** (145 mg, 0,283 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(271a)** (76 mg, 0,311 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,028 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (117 mg, 0,849 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu EtOAc 0-30% în hexan] 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(393b)** (35 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 593 (M+1).

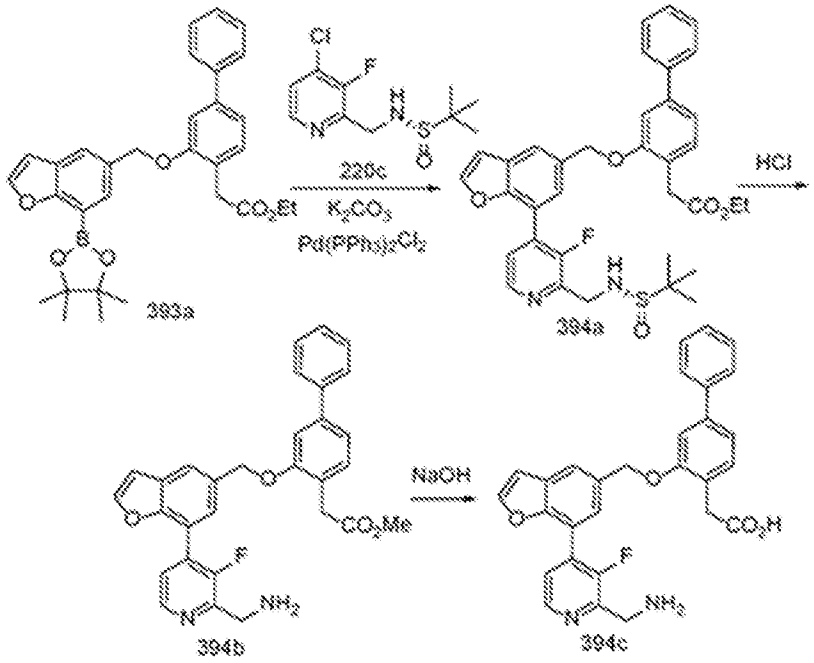
Etapa 3: Prepararea de 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (393c)

Compusul **393c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(393b)** (35 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1,415 mL, 5,66 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(393c);** MS (ES+): 479 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (393d)

Compusul **393d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(393c)** (din etapa 3 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând NaOH (34,0 mg, 0,849 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(393d)** (10 mg, 8% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 - 8,32 (m, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1), 463 (M-1).

Schema 394 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (394c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de (S)-etil (394a)

Compusul **394a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de etil **(393a)** (202 mg, 0,394 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (115 mg, 0,434 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (28 mg, 0,039 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (163 mg, 1,183 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu MeOH 0-4% în DCM] 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de (S)-etil **(394a)** (100 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+) 615 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (394b)

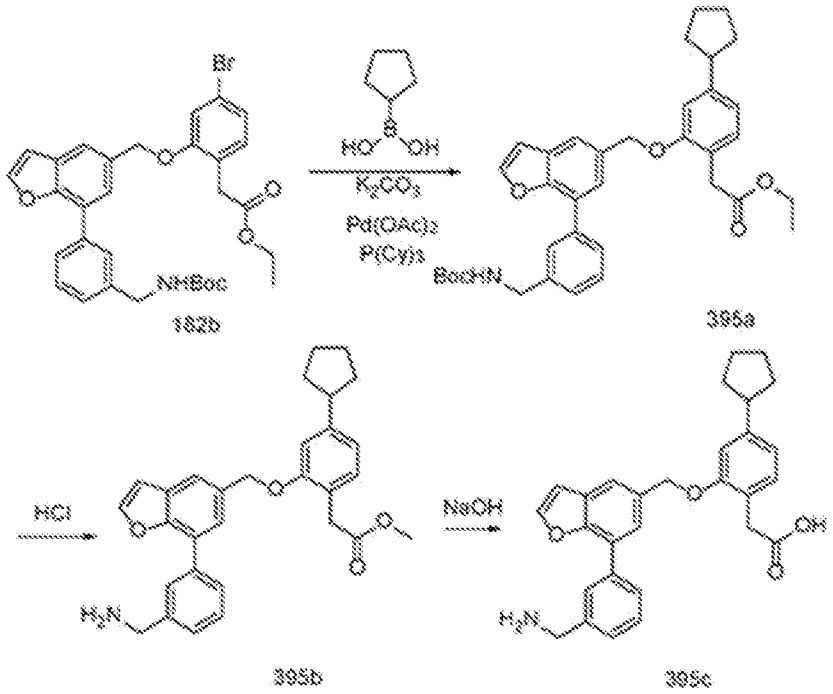
Compusul **394b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de (S)-etil **(394a)** (100 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (4 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1,971 mL, 7,88 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(394b);** MS (ES+): 497 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (394c)

Compusul **394c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(394b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând NaOH (47 mg, 1,183 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(394c)** (60 mg, 32% randament) HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,39 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,47 (dt, J = 8,3, 6,6 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,40 (h, J = 4,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+) 483 (M+1), 481 (M-1); Analiza a calculat pentru

$C_{29}H_{23}FN_2O_4$•1,15HCl•H_2O: C, 64,21; H, 4,86; Cl, 7,52; N, 5,16; Găsit: C, 64,34; H, 4,85; Cl, 7,40; N, 5,18.

Schema 395 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetic (395c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de etil (395a)

Compusul **395a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(182b)** (202 mg, 0,394 mmoli) în PhMe (10 mL) utilizând acid ciclopentilboric (84 mg, 0,740 mmoli), $Pd(OAc)_2$ (8,31 mg, 0,037 mmoli), $P(Cy)_3$ (20,76 mg, 0,074 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (169 mg, 1,221 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu EtOAc 0-15% în hexan] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de etil **(395a)** (57 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 606 (M+Na).

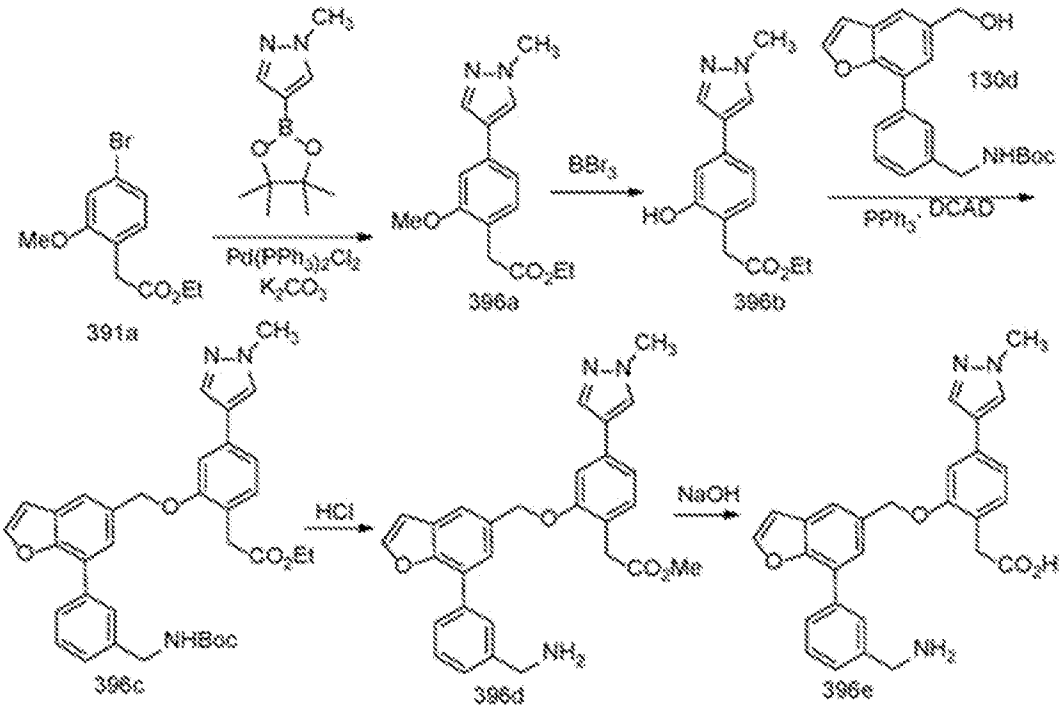
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de metil (395b)

Compusul **395b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de etil **(395a)** (57 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,463 mL, 1,850 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de metil **(395b);** MS (ES+) 470 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetic (395c)

Compusul **395c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetat de metil **(395b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând NaOH (44 mg, 1,11 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetic **(395c)** (20 mg, 12% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,75 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 2H), 1,69 - 1,49 (m, 4H); MS (ES+): 456 (M+1), 454 (M-1).

Schema 396 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetic (396e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil (396a)

Compusul **396a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetat de etil **(391a)** (406 mg, 1,486 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (340 mg, 1,634 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (104 mg, 0,149 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (616 mg, 4,46 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-40%] 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396a)** (250 mg, 61% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 275 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil (396b)

Compusul **396b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396a)** (243 mg, 0,886 mmoli) în diclorometan (10 mL) utilizând tribromură de bor (1,772 mL, 1,772 mmoli, soluție 1M în DCM). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-50%) 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396b)** (81 mg, 35% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 261 (M+1), (ES-): 259 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil (396c)

Compusul **396c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (121 mg, 0,342 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (163 mg, 0,622 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396b)** (81 mg, 0,311 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 229 mg, 0,622 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396c)** (138 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+) 596 (M+1).

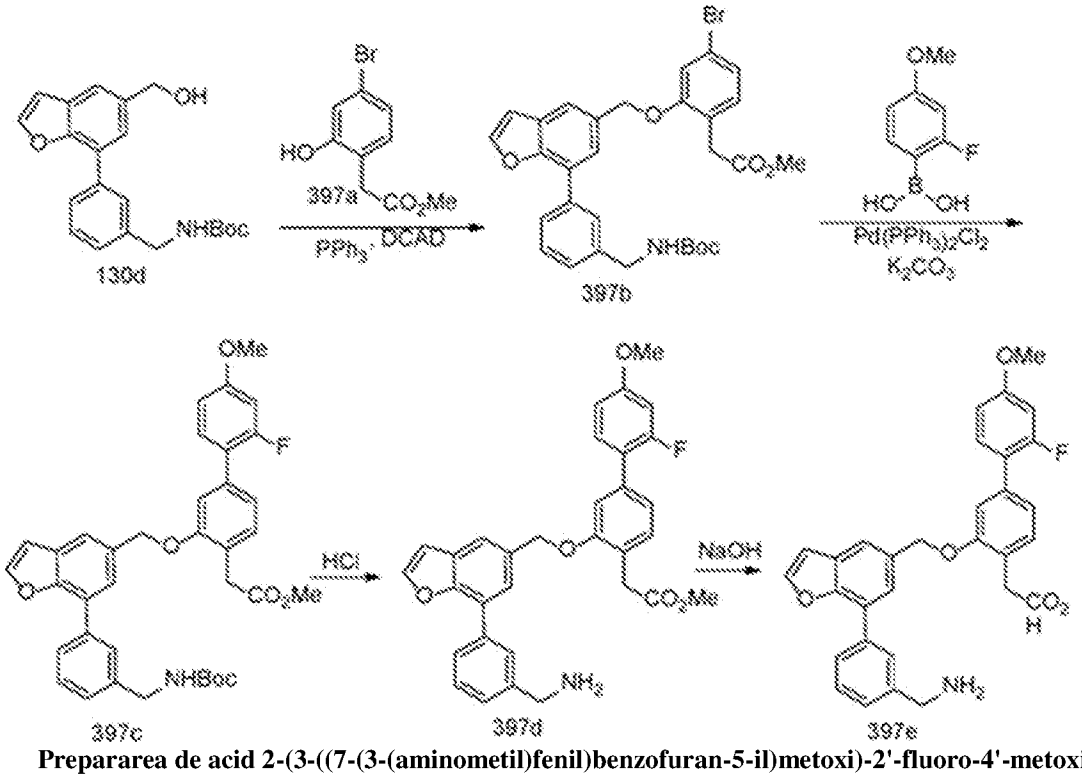
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de metil (396d)

Compusul **396d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de etil **(396c)** (138 mg, din etapa 3 de mai sus) în MeOH (4 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,778 mL, 3,11 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de metil **(396d);** MS (ES+): 482 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetic (396e)

Compusul **396e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetat de metil **(396d)** (din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (25 mg, 0,622 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetic **(396e)** (80 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,22 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 468 (M+1), 466 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{25}N_3O_4$-1,5HCl,3H_2O: C, 58,36; H, 5,68; Cl, 9,23; N, 7,29; Găsit: C, 58,20; H, 5,48; Cl, 9,32; N, 7,26.

Schema 397 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (397e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (397b)

Compusul **397b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (0,920 g, 2,60 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,241 g, 4,73 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de metil **(397a)** (0,58 g, 2,367 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,738 g, 4,73 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil

în hexani de la 0-20%) 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(397b)** (1,08 g, 79% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 3H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 602/604 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de *2-(3-((7-(3-(((terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (397c)

Compusul **397c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(397b)** (200 mg, 0,345 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând acid (2-fluoro-4-metoxifenil)boric (59 mg, 0,345 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,034 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (143 mg, 1,034 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-20%) 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(397c)** (120 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+) 648 (M+Na).

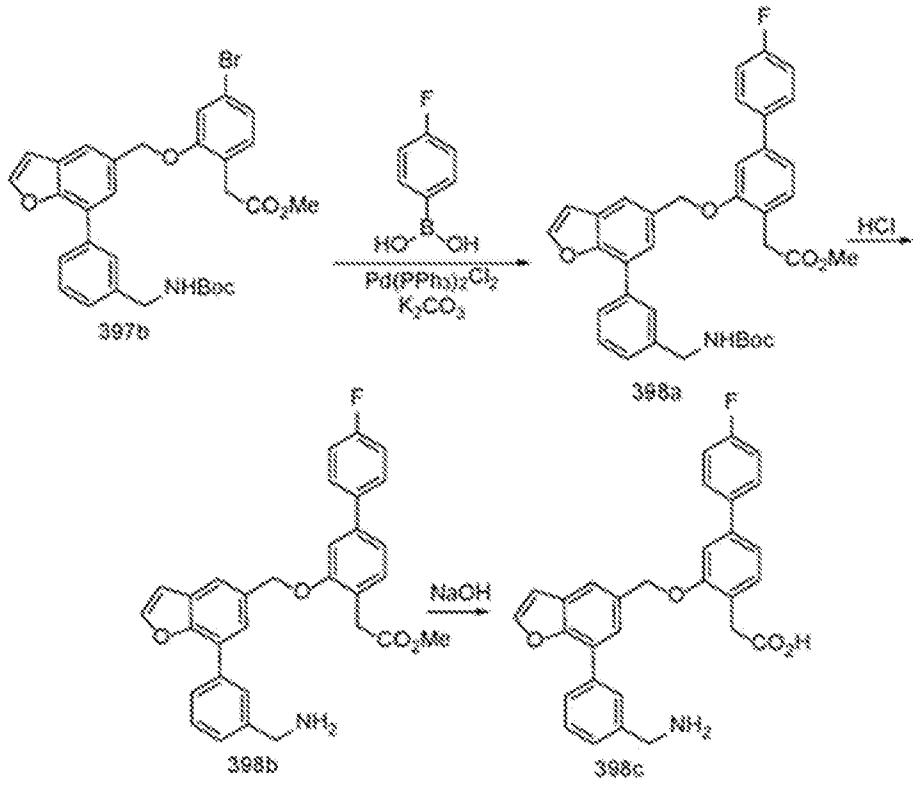
Etapa 3: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (397d)

Compusul **397d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(397c)** (120 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,861 mL, 3,45 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(397d);** MS (ES+): 526 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (397e)

Compusul **397e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(397d)** (din etapa 3 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (41 mg, 1,034 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(397e)** (76 mg, 43% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,3, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 512 (M+1), 511 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{31}H_{26}FNO_5$•HCl•1,25H_2O: C, 65,26; H, 5,21; Cl, 6,21; N, 2,46; Găsit: C, 65,26; H, 5,03; Cl: 6,19; N, 2,62.

Schema 398 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (398c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (398a)

Compusul **398a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(397b)** (193 mg, 0,332 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând acid 4-fluorofenilboric (56 mg, 0,399 mmoli; CAS #1765-93-1), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (23 mg, 0,033 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (138 mg, 0,997 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12g, eluând cu acetat de etil în hexan de la 0-20%) 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(398a)** (140 mg) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 618 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil (398b)

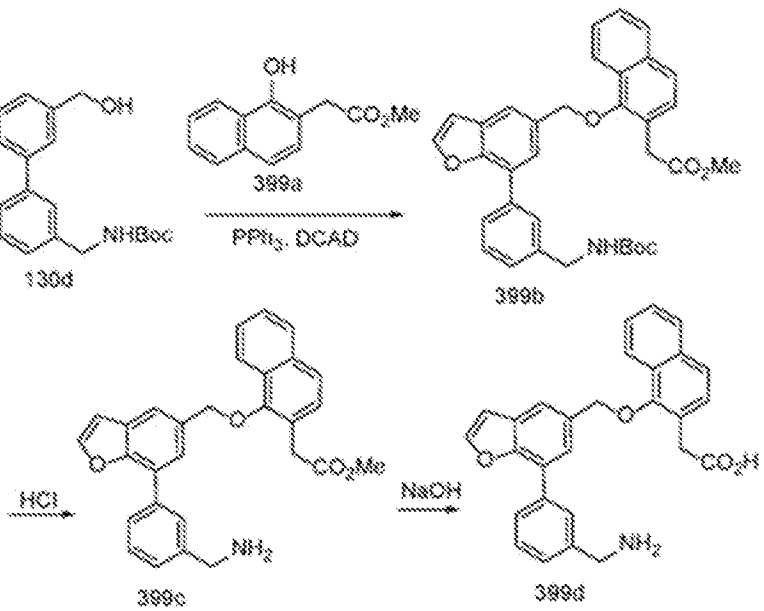
Compusul **398b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(398a)** (140 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (4 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,831 mL, 3,32 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(398b);** MS (ES+): 496 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic (398c)

Compusul **398c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetat de metil **(398b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (40 mg, 0,997 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetic **(398c)** (41 mg, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz,

1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,63 (s, 2H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -115,49; MS (ES+): 482 (M+1), 480 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{30}H_{24}FNO_4$•HCl•H_2O: C, 67,23; H, 5,08; Cl, 6,61; N, 2,61; Găsit: C, 66,94; H, 4,91; Cl, 7,09; N, 2,69.

Schema 399 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic (399d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(1-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil (399b)

Compusul **399b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (426 mg, 1,206 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (431 mg, 1,644 mmoli) 2-(1-hidroxinaftalen-2-il)acetat de metil **(399a)** (237 mg, 1,096 mmoli; CAS#888739-82-0) și E)-diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 604 mg, 1,644 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-20%) 2-(1-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil (**399b**) (75 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 574 (M+Na).

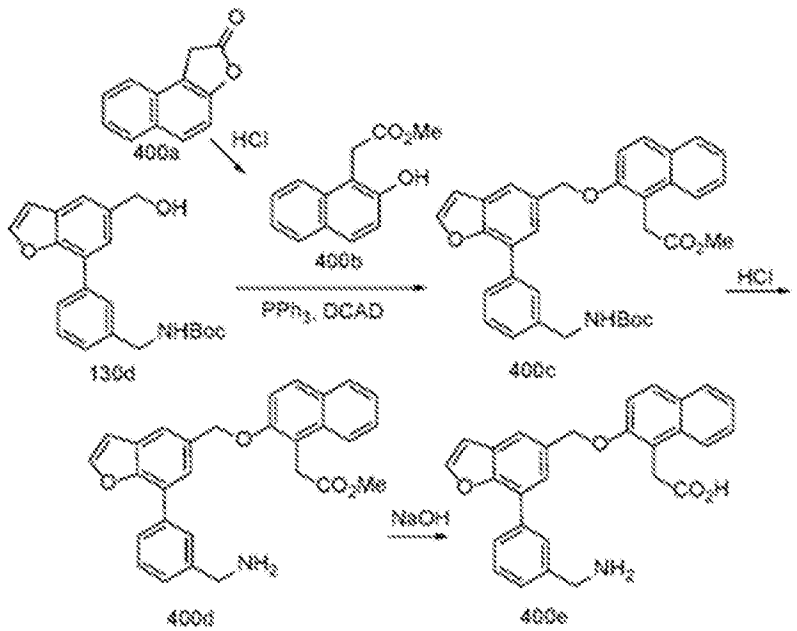
Etapa 2: Prepararea de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil (399c)

Compusul **399c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(1-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(399b)** (75 mg, din etapa 1 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1,096 mL, 4,38 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(399c);** MS (ES+): 452 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic (399d)

Compusul **399d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(399c)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (132 mg, 3,29 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic (**399d**) (18 mg, 4% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 - 8,07 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 3H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,51 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,84 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1).

Schema 400 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetic (400e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetat de metil (400b)

Compusul **400b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din nafto[2,1-b]furan-2(1H)-onă **(400a)** (170 mg, 0,923 mmoli; CAS#4352-63-0) în MeOH (10 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 2,307 mL, 9,23 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetat de metil **(400b)** (200 mg, 100% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 7,78 (td, J = 7,2, 6,6, 1,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil (400c)

Compusul **400c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (345 mg, 0,977 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (349 mg, 1,332 mmoli) 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetat de metil **(400b)** (192 mg, 0,888 mmoli) și E)-diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 489 mg, 1,332 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-20%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil **(400c)** sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 574 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil (400d)

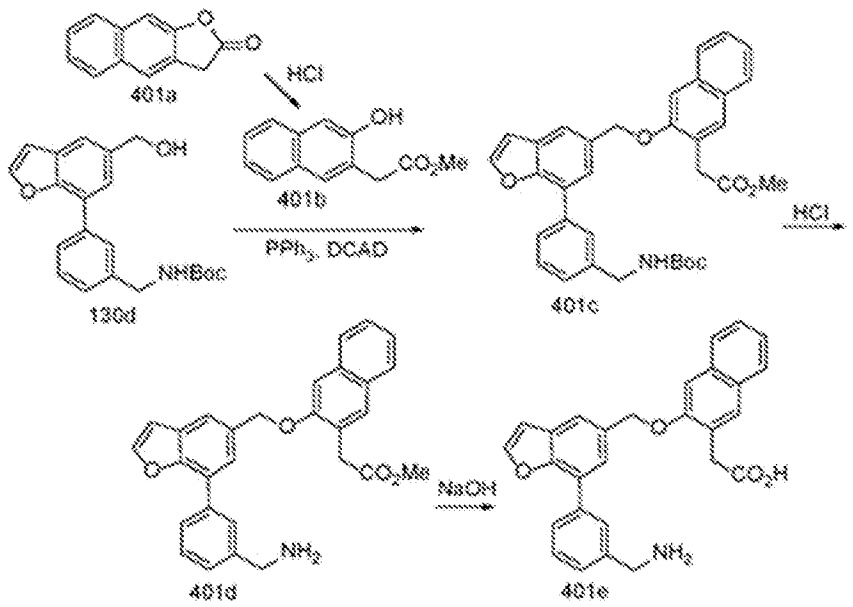
Compusul **400d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil **(400c)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1,110 mL, 4,44 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil (400d); MS (ES+) 452 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetic (400e)

Compusul **400e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetat de metil **(400d)** (din etapa 3 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (107 mg, 2,66 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetic **(400e)** (53 mg, 14% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J

= 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,08 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{23}NO_4$•HCl•1,25H_2O: C, 67,74; H, 5,38; Cl, 7,14; N, 2,82; Găsit: C, 67,54; H, 5,31; Cl, 7,20; N, 2,93.

Schema 401 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic (401e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetat de metil (401b)

Compusul **401b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din nafto[2,3-b]furan-2(3H)-onă **(401a)** (100 mg, 0,543 mmoli; CAS#4420-43-3) în MeOH (10 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 1,357 mL, 5,43 mmoli) și agitând la 60 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetat de metil **(401b)** (114 mg, 97% randament) sub forma unui solid purpuriu. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 3H), 7,36 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil (401c)

Compusul **401c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(130d)** (205 mg, 0,580 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (207 mg, 0,791 mmoli), 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetat de metil **(401b)** (114 mg, 0,527 mmoli) și E)-diazenă-1,2-dicarboxilat de bis(4-clorobenzil) (DCAD, 290 mg, 0,791 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-20%) 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(401c)** (108 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 574 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil (401d)

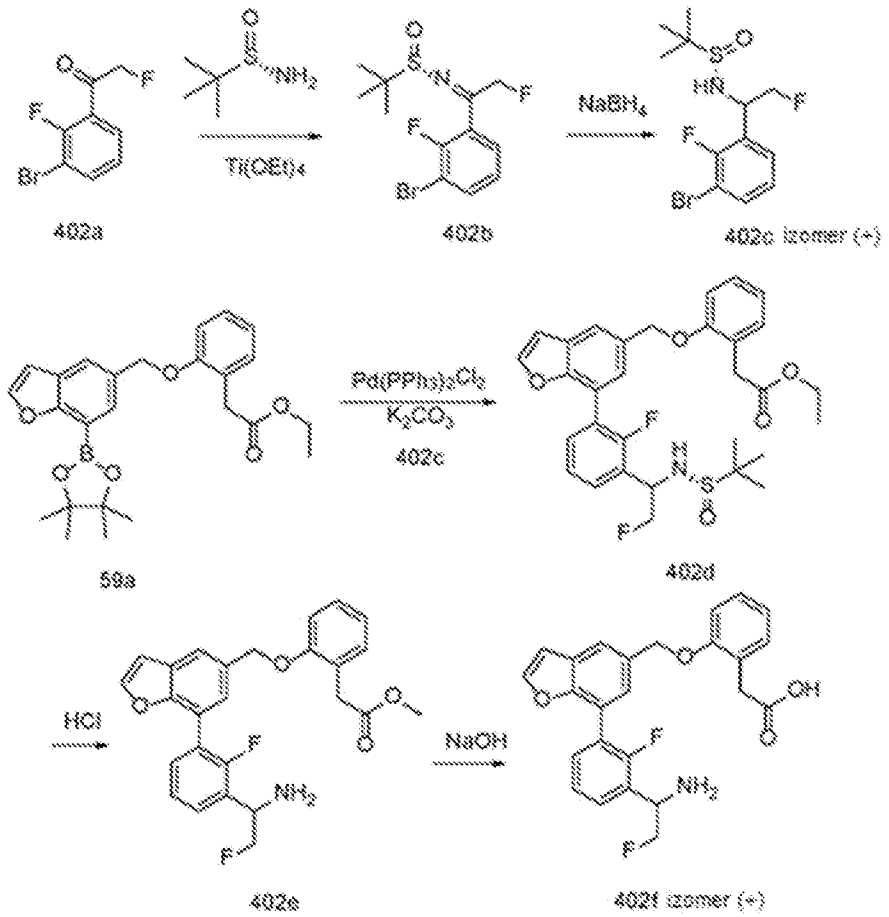
Compusul **401d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(3-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(401c)** (108 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,659 mL, 2,64 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(401d);** MS (ES+) 452 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic (401e)

Compusul **401e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetat de metil **(401d)** (din etapa 3 de mai sus) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție de hidroxid de sodiu (63 mg, 1,582 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetic **(401e)** (49 mg, 21% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{23}NO_4$.HCl,1,5H_2O: C, 67,13; H, 5,43; Cl, 7,08; N, 2,80; Găsit: C, 67,24; H, 5,24; Cl, 7,18; N, 2,90.

Schema 402 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (402f)

Etapa 1: Prepararea de (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (402b)

Compusul **402b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetanonă **(402a)** (250 mg, 1,064 mmoli; CAS#1646556-83-3; preparat în conformitate cu metoda expusă de către Belanger, David B. și colab.; în cererea internațională PCT, 2015009977, 22 ian 2015) și (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (258 mg, 2,127 mmoli) în tetrahidrofuran (15 mL) utilizând tetraetoxititan (728 mg, 3,19 mmoli) și încălzind la 65 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani 0 la 10%) (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(402b)** (80 mg) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 360/362 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (402c)

Compusul **402c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(402b)** (80 mg, din etapa 1 de mai sus) în tetrahidrofuran (5 mL) utilizând borohidrură de sodiu (80 mg, 2,127 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani 0 la 40%) (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(402c)** (53 mg, 15% randament) sub forma unui ulei portocaliu. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (ddt, J =

8,2, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dtd, J = 15,9, 7,2, 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (tt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 58,3, 8,1 Hz, 1H), 4,94 - 4,77 (m, 1H), 4,77 - 4,41 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,4 Hz, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,79, -218,57; MS (ES+) 340/342 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,025, MeOH)

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (402d)

Compusul **402d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (75 mg, 0,171 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(402c)** (53 mg, 0,156 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11 mg, 0,016 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (65 mg, 0,467 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(402d)** (53 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 570 (M+1).

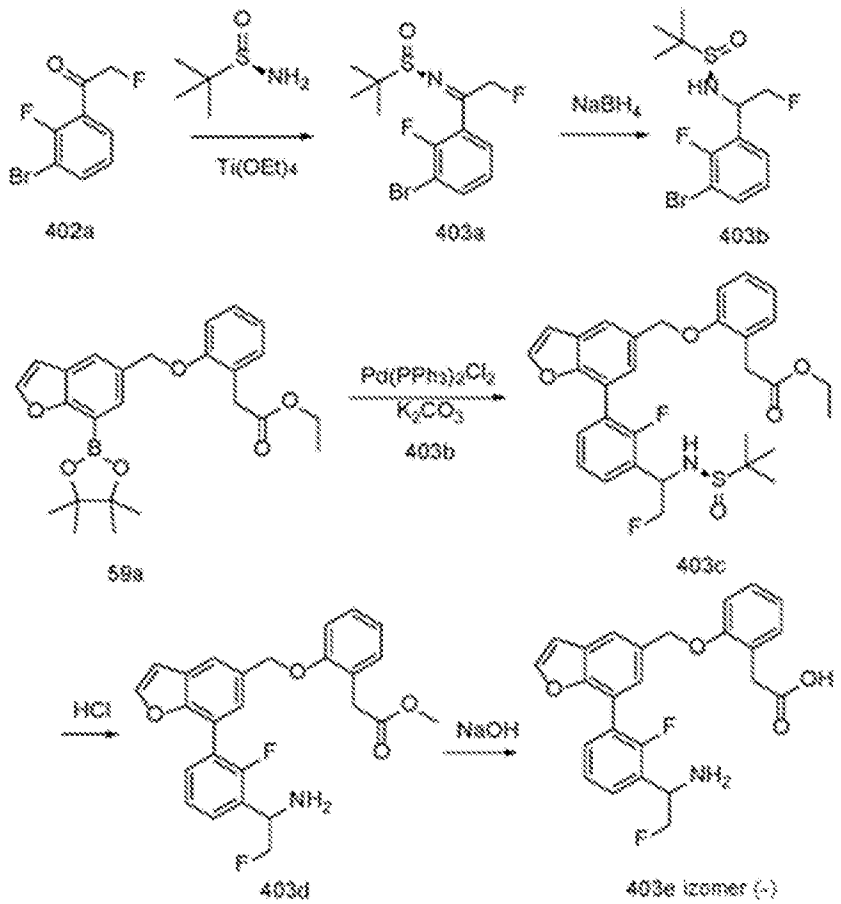
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (402e)

Compusul **402e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(402d)** (53 mg, din etapa 3 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,389 mL, 1,558 mmoli) și încălzind la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(402e);** MS (ES+) 452 (M+1);

Etapa 5: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (402f)

Compusul **402f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(402e)** (din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție de NaOH (18,69 mg, 0,467 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(402f)** (31 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_2NO_4$•1,15HCl•2H_2O: C, 58,26; H, 5,11; Cl, 7,91; N, 2,72; Găsit: C, 58,52; H, 4,85; Cl, 7,76; N, 2,73; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +3,02 (c = 0,265, MeOH).

Schema 403 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (403e)

Etapa 1: Prepararea de (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (403a)

Compusul **403a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetanonă **(402a)** (729 mg, 3,10 mmoli; CAS#1646556-83-3; preparat în conformitate cu metoda expusă de către Belanger, David B. și colab.; în cererea internațională PCT, 2015009977, 22 ian 2015) și (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (752 mg, 6,20 mmoli) în tetrahidrofuran (15 mL) utilizând tetraetoxititan (2123 mg, 9,31 mmoli) și încălzind la 65 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani 0 la 10%) (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(403a)** sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 360/362 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (403b)

Compusul **403b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(403a)** (din etapa 1 de mai sus) în tetrahidrofuran (15 mL) utilizând borohidrură de sodiu (235 mg, 6,20 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani 0 la 40%) (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(403b)** (202 mg, 19% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (ddt, J = 8,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dddd, J = 15,8, 8,3, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (tdd, J = 7,8, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 58,4, 8,0 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 4,77 - 4,40 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 5,5, 0,7 Hz, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,78, -218,58; MS (ES+): 340/342 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (403c)

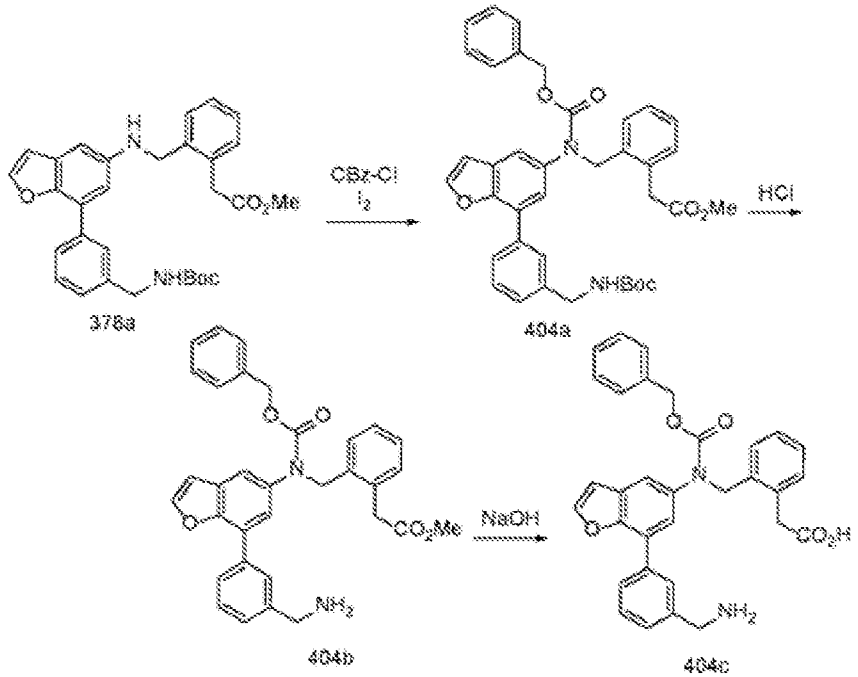
Compusul **403c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(59a)** (130 mg, 0,297 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(403b)** (92 mg, 0,270 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (19 mg, 0,027 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (112 mg, 0,811 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(403c)** (103 mg) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 592 (M+Na).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil (403d)

Compusul **403d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletil sulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(403c)** (103 mg, din etapa 3 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 0,676 mL, 2,70 mmoli) și încălzind la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(403d);** MS (ES+) 452 (M+1). Etapa 5: Prepararea de acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(403e)**

Compusul **403e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(403d)** (din etapa 4 de mai sus) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție de NaOH (32 mg, 0,811 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**403e**) (73 mg, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dtd, J = 12,4, 7,5, 1,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,09 - 4,87 (m, 2H), 4,86 - 4,71 (m, 1H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 118,21, -223,44; MS (ES+): 438 (M+1), (ES-): 436 (M-1); analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_2NO_4$•HCl•1,75H_2O: C, 59,41; H, 5,09; Cl, 7,01; N, 2,77; Găsit: C, 59,46; H, 4,93; Cl, 7,12; N, 2,76; Rotație optică $[\alpha]_D$ = -1,724 (c = 0,58, MeOH).

Schema 404 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetic (404c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((((benziloxi)carbonil)(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil (404a)

La o soluție de 2-(2-(((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil **(378a)** (320 mg, 0,64 mmoli) în DCM (10 mL) s-a adăugat CBz-Cl 30% în PhMe (0,757 mL, 1,279 mmoli) și iod (3,24 mg, 0,013 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Reacția s-a diluat cu DCM (20 mL), s-a spălat cu soluție saturată de $Na_2S_2O_3$ (25 mL), H_2O (25 mL), saramură (25 mL) s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid pentru a da 2-(2-((((benziloxi)carbonil)(7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil **(404a)** (175 mg) sub forma unui ulei incolor.

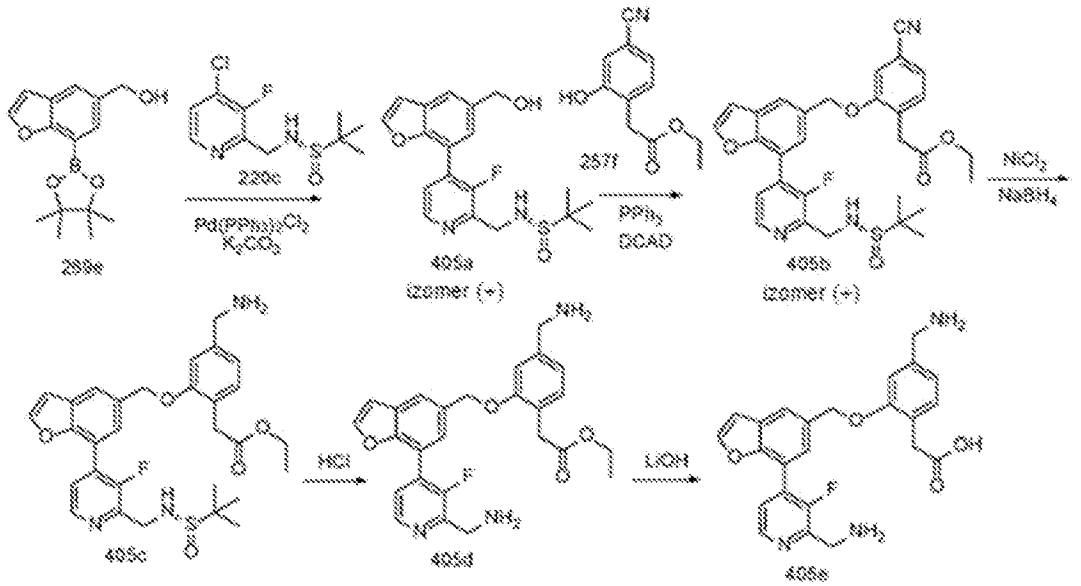
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetat de metil (404b)

Compusul **404b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((((benziloxi)carbonil)(7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetat de metil **(404a)** (175 mg, din etapa 1 de mai sus) în metanol (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,160 mL, 0,639 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetat de metil (**404b**).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetic (404c)

Compusul **404c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetat de metil **(404b)** (din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL), apă (1 mL) utilizând NaOH (26 mg, 0,639 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18, 100 g, MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benziloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetic **(404c)** (85 mg, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 521 (M+1), 519 (M-1).

Schema 405 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (405e)

Etapa 1: Prepararea de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (405a)

Compusul **405a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (269e) (2,5 g, 9,12 mmoli) în dioxan (50 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (2,90 g, 10,94 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,960 g, 1,368 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (3,78 g, 27,4 mmoli) în apă (6 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 11,5 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând

cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani (1:0 la 1:2)] (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(405a)** (1,51 g, 44%) sub forma unui solid galben: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, *J* = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,85 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +35,56 (c = 0,315, MeOH)

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (405b)

Compusul **405b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(405a)** (440 mg, 1,170 mmoli) în DCM (12 mL) utilizând trifenilfosfină (460 mg, 1,754 mmoli), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (240 mg, 1,170 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmoli) în DCM (12 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani (1:0 la 1:1)] 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(405b)** (594 mg, 90%) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 564,20 (M + 1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +25,12 (c = 0,43, MeOH)

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (405c)

Compusul **405c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(405b)** (500 mg, 0,887 mmoli) în metanol (25 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (52,7 mg, 0,222 mmoli) și borohidrură de sodiu (201 mg, 5,32 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,192 mL, 1,774 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/DMA80 (1:0 la 0:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(405c)** (124 mg, 25%). MS (ES+): 568,20 (M+1).

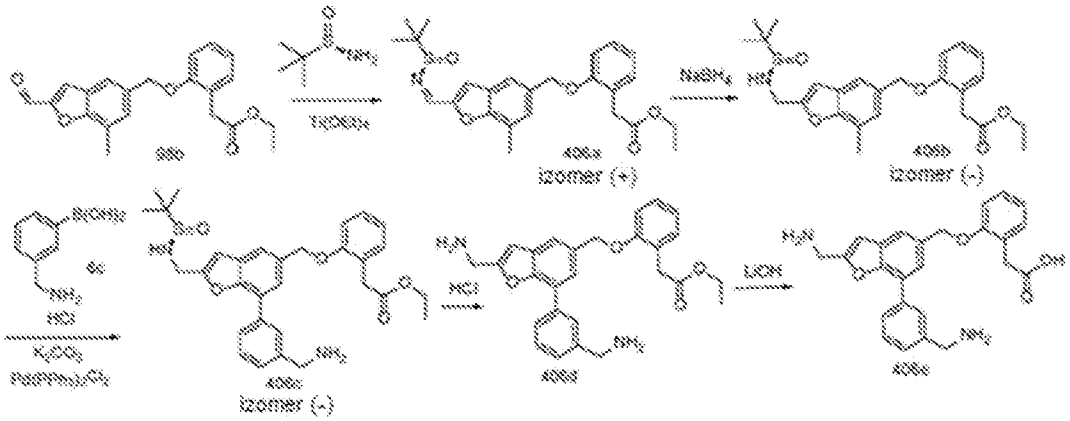
Etapa 4: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (405d)

La o soluție de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(405c)** (120 mg, 0,211 mmoli) în tetrahidrofuran (4 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,211 mL, 0,634 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(405d)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (405e)

Compusul **405e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(405d)** (0,211 mmoli, din etapa 4 de mai sus) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (72,3 mg, 1,688 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu (1:0 la 0:1) MeCN în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(405e)** (59 mg, 16% timp de 3 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,54 (m, 4H), 8,47 (s, 3H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,35; MS (ES+): 436,10 (M+1); MS (ES-): 434,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{22}FN_3O_4$.3,0 HCl.2,75 H_2O: C, 48,50; H, 5,17; N, 7,07; Găsit: C, 48,71; H, 5,55; N, 6,53.

Schema 406 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (406e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil (406a)

Compusul **406a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(98b)** (1,2 g, 2,58 mmoli) și (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (0,394 g, 3,23 mmoli) în tetrahidrofuran (15 mL) utilizând tetraetoxititan (1,084 mL, 5,17 mmoli) și încălzind la reflux timp de 14 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani (1:0 la 2:1)] 2-(2-((2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil **(406a)** (965 mg, 66%) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +61,76 (c = 0,34, MeOH)

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil (406b)

Compusul **406b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din 2-(2-((2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil **(406a)** (0,92 g, 1,621 mmoli) în tetrahidrofuran (25 mL) utilizând borohidrură de sodiu (0,125 g, 3,24 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil **(406b)** (722 mg, 78%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 5,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48 - 4,23 (m, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,00 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -10,34 (c = 0,29, MeOH)

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil (406c)

Compusul **406c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil **(406b)** (500 mg, 0,878 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (247 mg, 1,317 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (123 mg, 0,176 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (364 mg, 2,63 mmoli) în apă (1,8 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 4:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil **(406c)** (340 mg, 71%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 549,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -21,33 (c = 0,15, MeOH)

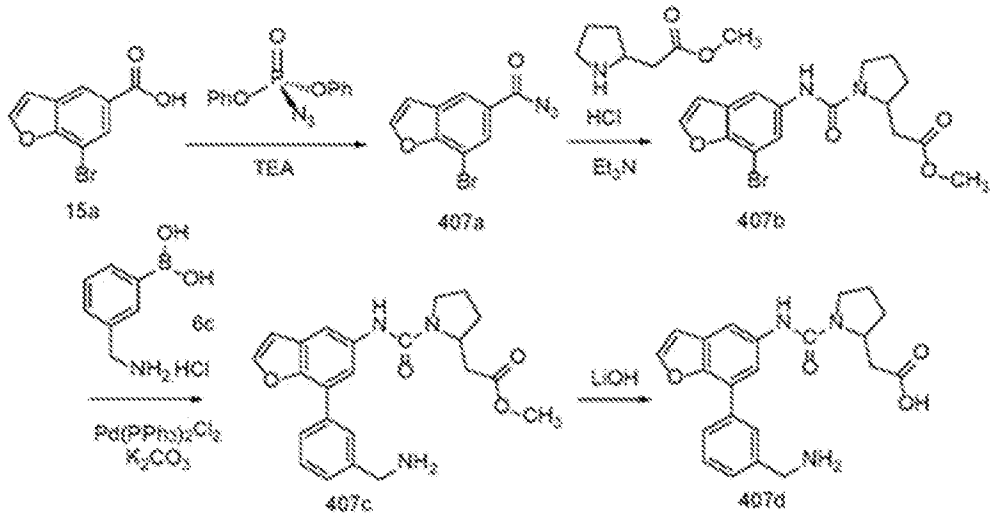
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (406d)

Compusul **406d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(R)-etil **(406c)** (310 mg, 0,565 mmoli) în THF (5 mL) utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,565 mL, 1,695 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(406d)** care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare.

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (406e)

Compusul **406e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(406d)** (0,565 mmoli, din etapa 4 de mai sus) în MeOH/THF (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (194 mg, 4,52 mmoli) în apă (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 15h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, 100 g, eluând cu MeCN în H_2O conținând HCl 0,1% (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(406e)** (115 mg, 81%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 6H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 7,98 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,10 (M+1); MS (ES-): 415,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{24}N_2O_4$.1.95HCl.1.5 H_2O: C, 58,35; H, 5,67; Cl, 13,43; N, 5,44; Găsit: C, 58,27; H, 5,37; N, 5,33; Cl, 13,13.

Schema 407 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetic (407d)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromobenzofuran-5-carbonil azidă (407a)

Difenil fosforil azidă (0,461 mL, 2,074 mmoli) s-a adăugat la o suspensie de acid 7-bromobenzofuran-5-carboxilic **(15a)** (500 mg, 2,074 mmoli), TEA (0,289 mL, 2,074 mmoli) în THF (40 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid pentru a furniza 7-bromobenzofuran-5-carbonil azidă **(407a)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 2: Prepararea de 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil (407b)

O suspensie de 7-bromobenzofuran-5-carbonil azidă **(407a)** (2,074 mmoli, din etapa 1 de mai sus) în toluen (60 mL) s-a încălzit la reflux timp de 0,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat trietilamină (0,442 mL, 3,17 mmoli), 2-(pirolidin-2-il)acetat de metil clorhidrat (120 mg, 0,635 mmoli; CAS#1263378-78-4) și s-a încălzit la reflux timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu acetat de etil (120 mL), s-a spălat cu apă (75 mL), saramură (75 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] pentru a da 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil **(407b)** (241 mg, 30% randament pentru 2 etape) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 - 3,25 (m,

2H), 2,79 (dd, *J* = 15,3, 4,0 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 15,3, 9,5 Hz, 1H), 2,13 - 1,57 (m, 4H); MS (ES+): 381,00 & 382,00 (M+1).

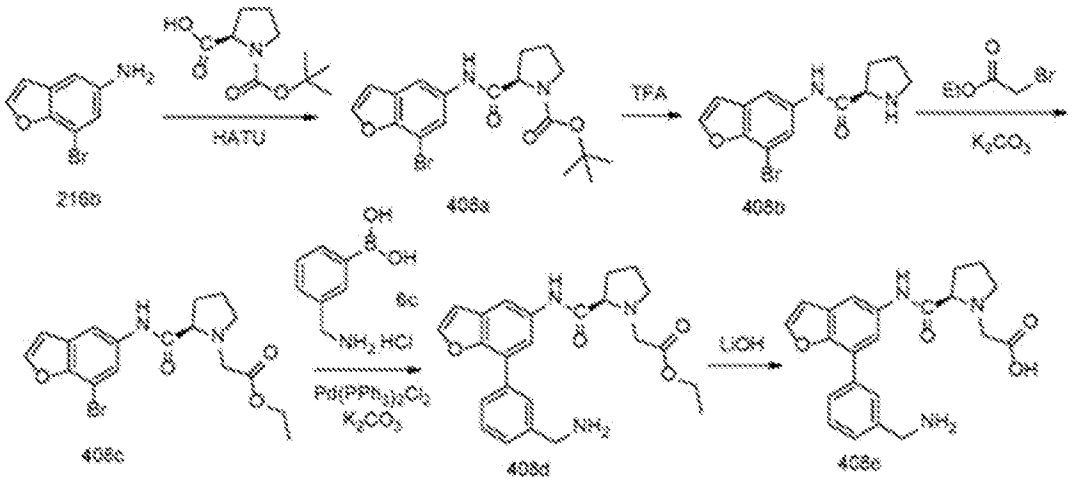
Etapa 3: Prepararea de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil (407c)

Compusul **407c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil **(407b)** (235 mg, 0,616 mmoli) în dioxan (12 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (173 mg, 0,925 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (256 mg, 1,849 mmoli) în apă (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (87 mg, 0,123 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 4:1)] 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil **(407c)** (66 mg, 26% randament) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 408,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetic (407d)

Compusul **407d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetat de metil **(407c)** (63 mg, 0,155 mmoli) în MeOH/THF (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (40 mg, 0,928 mmoli) în apă (4 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, 100 g, eluând cu MeCN în H_2O conținând HCl 0,1% (1:0 la 0:1)] acid de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-2-il)acetic **(407d)** (10 mg, 16%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,84 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,79 (dd, *J* = 15,7, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 15,6, 9,8 Hz, 1H), 2,10 - 1,65 (m, 4H); MS (ES+): 394,10 (M+1); MS (ES-): 392,15 (M-1).

Schema 408 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic (408e)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de ((R)-*terț*-butil (408a)

Compusul **408a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1, din clorhidrat de 7-bromobenzofuran-5-amină **(216b)** (240 mg, 0,966 mmoli) în DMF (12 mL) utilizând acid (R)-1-(*terț*-butoxicarbonil)pirolidină-2-carboxilic (260 mg, 1,207 mmoli), DIPEA (0,673 mL, 3,86 mmoli) și HATU (551 mg, 1,449 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de ((R)-*terț*-butil **(408a)** (342 mg, 87%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 1H), 3,50 - 3,27 (m, 2H), 2,29 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,72 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); MS (ES-): 406,90 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă (408b)

Compusul **408b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidină-1-carboxilat de ((R)-*terț*-butil (**408a**) (330 mg, 0,806 mmoli) utilizând TFA (0,621 mL, 8,06 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă **(408b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil (408c)

Compusul **408c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 382 (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirolidină-2-carboxamidă **(408b)** (249 mg, 0,806 mmoli), 2-bromoacetat de etil (0,134 mL, 1,209 mmoli), K_2CO_3 (557 mg, 4,03 mmoli) în DMF (8 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil **(408c)** (234 mg, 74% pentru două etape) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,44 (m, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,59 (m, 1H), 2,30 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,67 (m, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 395,00 (M+1).

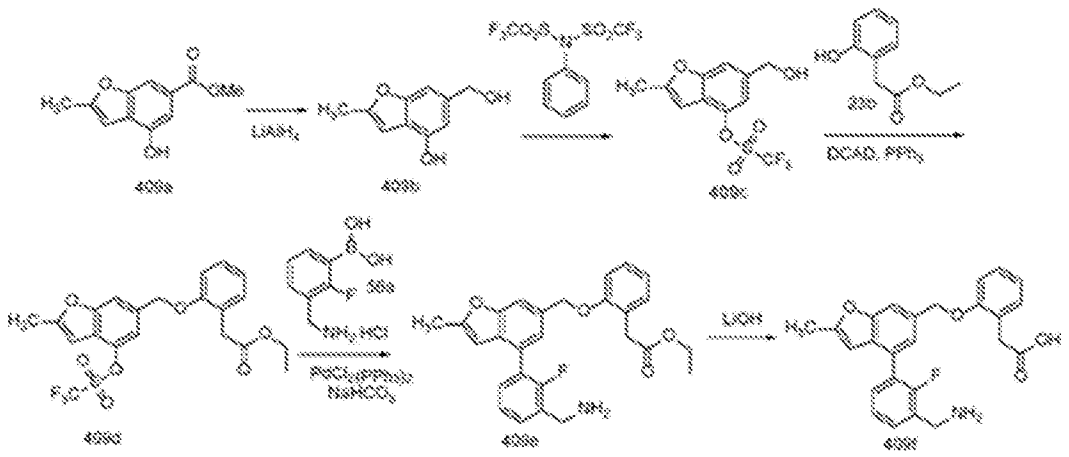
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil (408d)

Compusul **408d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil **(408c)** (220 mg, 0,557 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (156 mg, 0,835 mmoli), K_2CO_3 (231 mg, 1,670 mmoli) în apă (1 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (78 mg, 0,111 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil **(408d)** (97 mg, 41%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,74 - 3,44 (m, 3H), 3,26 - 3,13 (m, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,64 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 422,100 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic (408e)

Compusul **408e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetat de (R)-etil **(408d)** (90 mg, 0,214 mmoli) în MeOH/THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (54,9 mg, 1,281 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu (1:0 la 0:1) ACN în apă (conținând HCl 0,1%)] acid (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirolidin-1-il)acetic **(408e)** (14 mg, 17%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,09 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,76 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,43 - 4,02 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 1H); MS (ES+): 394,20 (M+1); MS (ES-): 392,10 (M-1).

Schema 409 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (409f)

Etapa 1: Prepararea de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol (409b)

Compusul **409b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 115 din 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilat de metil **(409a)** (2,4 g, 11,64 mmoli; CAS#314725-17-2) în THF (40 mL) utilizând hidrură de litiu aluminiu (0,663 g, 17,46 mmoli) și agitând la TC timp de 21 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol **(409b)** (1,40 g, 68%) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,55 - 6,52 (m, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 5,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 1,2 Hz, 3H); MS (ES+): 201,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de trifluorometansulfonat de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-il (409c)

Compusul **409c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 115 din 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol **(409b)** (1,37 g, 7,69 mmoli) în DMF (25 mL) utilizând 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamidă (2,80 g, 7,69 mmoli), trietilamină (2,143 mL, 15,38 mmoli) și agitând la TC timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 4:1)] trifluorometansulfonat de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-il **(409c)** (1,747 g, 73%) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,2 Hz, 3H); MS (ES-): 309,80 (M-1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (409d)

Compusul **409d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din trifluorometansulfonat de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-il **(409c)** (1,7 g, 5,48 mmoli) în DCM (40 mL) utilizând trifenilfosfină (2,156 g, 8,22 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,481 g, 8,22 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 3,02 g, 8,22 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 5:1)] 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(409d)** (2,09 g, 81%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,50 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,00 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (409e)

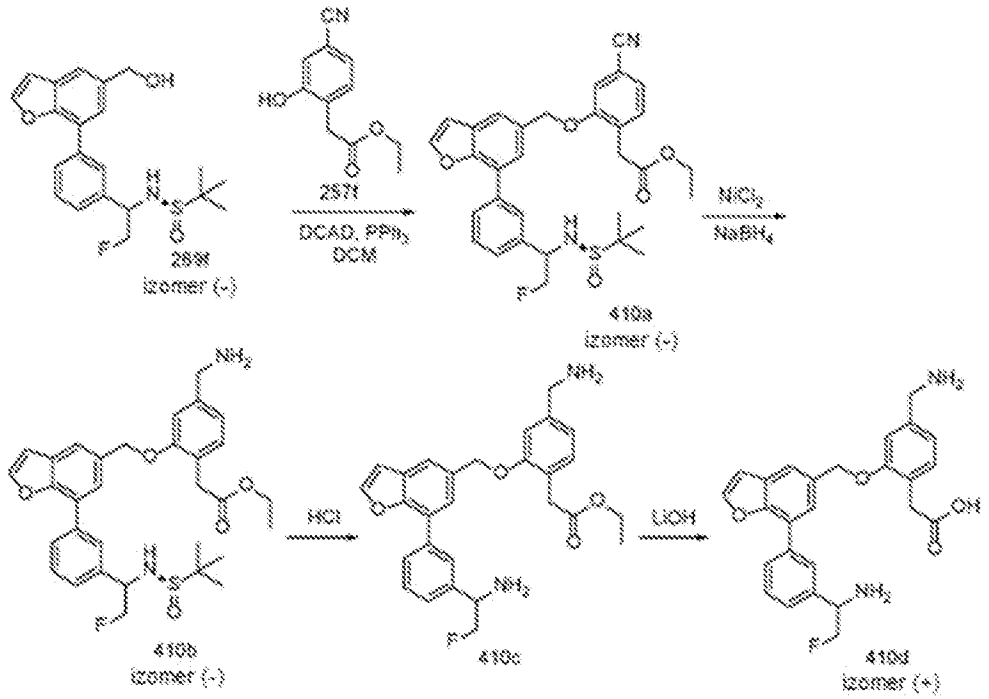
Compusul **409e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(409d)** (600 mg, 1,270 mmoli) în dioxan (12 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (391 mg, 1,905 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (320 mg, 3,81 mmoli) în apă (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (267 mg, 0,381 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(409e)** (208 mg, 37%) sub formă de gumă brună; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,45 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (409f)

Compusul **409f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(409e)** (180 mg, 0,402 mmoli) în THF / MeOH (8 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (101 mg, 2,413 mmoli) în apă (8 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(409f)** (128 mg, 70%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,46 (d, J = 1,1

Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,94; MS (ES+): 420,10 (M+1); MS (ES-): 418,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_4 \cdot 1,0$ HCl: C, 65,86; H, 5,08; N, 3,07; Cl, 7,78; Găsit: C, 65,42; H, 4,80; N, 3,15; Cl, 7,89.

Schema 410 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetic (410d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (410a)

Compusul **410a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**269f**) (547 mg, 1,403 mmoli) în DCM (12 mL) utilizând trifenilfosfină (460 mg, 1,754 mmoli), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil (**257f**) (240 mg, 1,170 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmoli) în DCM (12 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani (1:0 la 1:1)] 2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**410a**) (661 mg) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 577,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -3,12 (c = 0,685, MeOH)

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (410b)

Compusul **410b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**410a**) (420 mg, 0,728 mmoli) în metanol (22 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (43 mg, 0,182 mmoli) și borohidrură de sodiu (165 mg, 4,37 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,157 mL, 1,457 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 6:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**410b**) (128 mg) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 581,30 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -2,20 (c = 0,27, MeOH)

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetat de etil (410c)

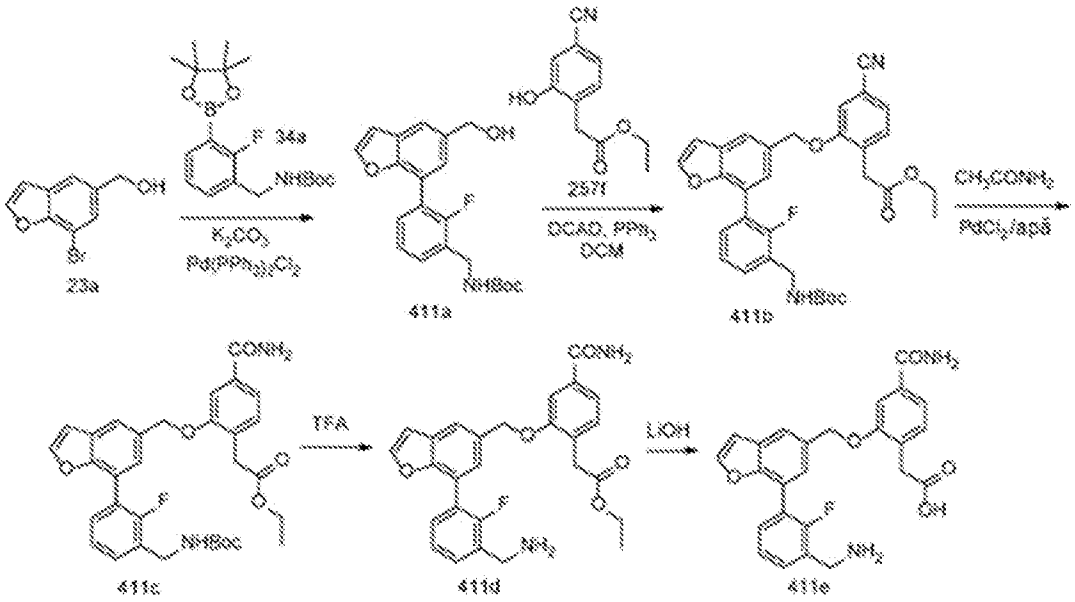
Compusul **410c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 405 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (**410b**) (120 mg, 0,207 mmoli) în tetrahidrofuran (4 mL) utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,207 mL, 0,620 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat

după prelucrare 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetat de etil (**410c**) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 477,10 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetic (410d)

Compusul **410d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetat de etil (**410c**) (0,099 g, 0,207 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,071 g, 1,656 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu (1:0 la 0:1) MeCN în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetic (**410d**) (43 mg, 13% timp de 4 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,01 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 8,13 - 8,10 (m, 2H), 8,04 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,98 - 4,72 (m, 3H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,72; MS (ES+): 449,10 (M+1); MS (ES-): 447,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}FN_2O_4 \cdot 1{,}85HCl \cdot 3H_2O$: C, 54,79; H, 5,81; N, 4,91; Cl, 11,51; Găsit: C, 54,41; H, 5,64; N, 4,71; Cl, 11,15; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +20,69 (c = 0,145, MeOH).

Schema 411 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (411e)

Etapa 1: Prepararea de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (411a)

Compusul **411a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (4,1 g, 18,06 mmoli) în dioxan (150 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de terț-butil (**34a**) (6,34 g, 18,06 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (7,49 g, 54,2 mmoli) în apă (15 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,901 g, 2,71 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 35% în hexani) 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**411a**) (3,14 g, 47% randament) sub forma unui solid gumos brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,24 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 120,94.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (411b)

Compusul **411b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (**411a**) (434 mg, 1,170 mmoli) în

DCM (12 mL) utilizând trifenilfosfină (460 mg, 1,754 mmoli), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (240 mg, 1,170 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmoli) în DCM (12 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 30% în hexani) 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(411b)** (527 mg, 81% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 7H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 120,79; MS (ES+): 581,20 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (411c)

Compusul **411c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(411b)** (200 mg, 0,358 mmoli) în THF (9 mL) și apă (0,8 mL), utilizând acetamidă (127 mg, 2,148 mmoli), clorură de paladiu(II) (19 mg, 0,107 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 5%] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(411c)** (130 mg, 63,0%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 - 7,26 (m, 8H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,70; MS (ES+): 599,20 (M+Na).

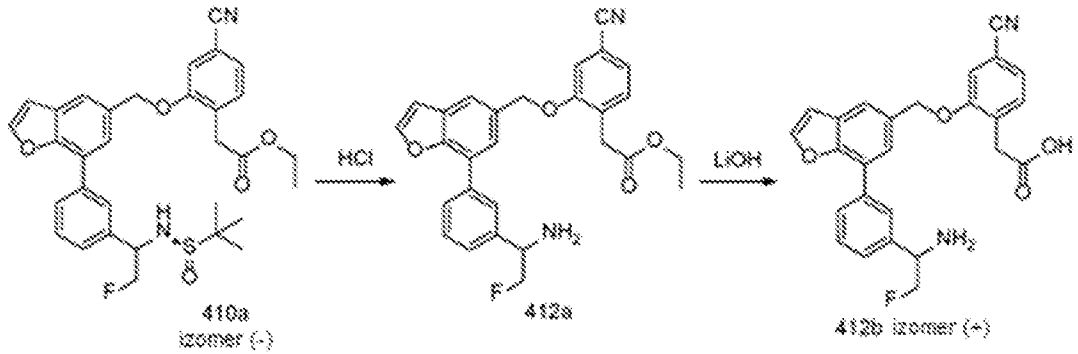
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (411d)

Compusul **411d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(411c)** (120 mg, 0,208 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,309 mL, 4,16 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(411d)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 477,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (411e)

Compusul **411e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(411d)** (0,208 mmoli, din etapa 4 de mai sus) în THF / metanol (5 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,071 g, 1,664 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 15h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(411e)** (56 mg, 60% pentru 2 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,26; MS (ES+): 449,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}FN_2O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 57,64; H, 5,03; N, 5,38; Cl, 6,81; Găsit: C, 57,38; H, 4,84; N, 5,31; Cl, 6,55.

Schema 412 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (412b)

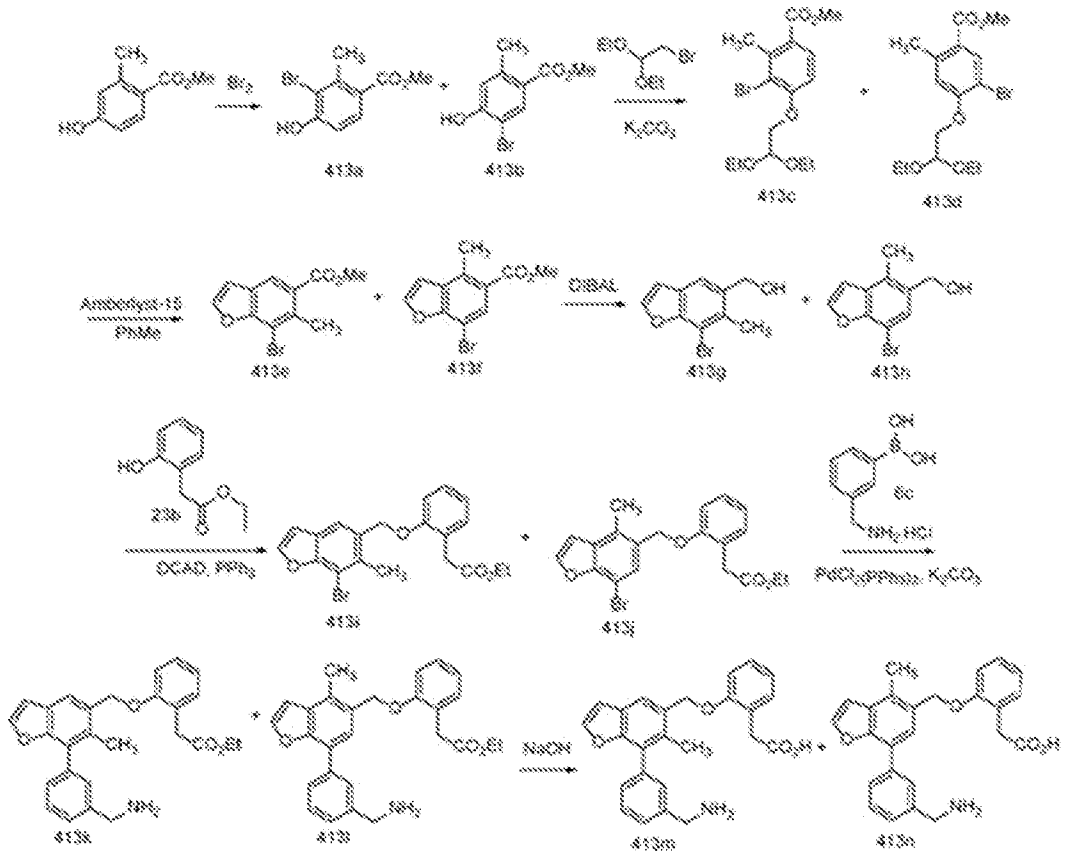
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (412a)

Compusul **412a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 405 din 2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(410a)** (88 mg, 0,153 mmoli) în THF (4 mL) utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,153 mL, 0,458 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(412a)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 473,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (412b)

Compusul **412b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(412a)** (0,153 mmoli; din etapa 1 de mai sus) în MeOH /THF (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,052 g, 1,224 mmoli) în apă (4 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5 -il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(412b)** ca sare de HCl (30 mg, 44% randament pentru 2 etape) HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,94 - 4,69 (m, 3H), 3,69 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,51; MS (ES+): 445,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}FN_2O_4 \cdot HCl \cdot 1{,}75H_2O$: C, 60,94; H, 5,02; N, 5,47; Găsit: C, 61,00; H, 4,96; N, 5,45; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +16,521 (c = 0,115, MeOH).

Schema 413 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (413m) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (413n)

Etapa 1: Prepararea de 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil (413a) și 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil (413b)

La o soluție de 4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil (2,0 g, 12,04 mmoli; CAS# 57556-31-7) în DCM (10 mL) la 0 °C s-a adăugat brom (2,116 g, 13,24 mmoli) în DCM (5 mL) prin picurare în decursul unei perioade de 1 h. Amestecul rezultat s-a agitat la TC timp de 2 h, s-a stins cu gheață (30 g). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu H_2O (25 mL), saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan) pentru a furniza un amestec inseparabil 1:1 de 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil **(413b)** și 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil **(413a)** (2,90 g, 98% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 11,28 - 10,81 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LC-MS: t = 2,38-2,41 min; MS (ES-): 243/245.

Etapa 2: Prepararea de 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil (413c) și 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil (413d)

Compușii **413c** și **413d** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 382 dintr-un amestec conținând 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil **(413a)** și 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoat de metil **(413b)** (2,90 g, 11,83 mmoli; din etapa 1 de mai sus), dietil acetal bromoacetaldehidă (3,50 g, 17,75 mmoli), K_2CO_3 (3,27 g, 23,67 mmoli) în DMF (10 mL) și încălzind la 80 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-15%] un amestec inseparabil 1:1,2 de 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil (**413c**) și 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil **(413d)** (3,08 g, 72,1% randament) sub forma unui ulei incolor limpede: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, pentru compusul pur **413d)** δ 8,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 - 3,55 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ES+): 383/385.

Etapa 3: Prepararea de 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (413e) și 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (413f)

Compușii **413e** și **413f** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 390 dintr-un amestec conținând 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil **(413c)** și 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoat de metil (**413d**) (3,08 g, 8,53 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în PhMe anhidru (30 mL) utilizând Amberlyst 15 (0,869 g, 8,53 mmoli) și încălzind la 130 °C timp de 16 h cu îndepărtarea concomitentă a apei utilizând un aparat Dean-Stark. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-11%] un amestec inseparabil 1:1,8 de 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(413e)** și 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(413f)** (0,59 g, 26% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6; amestec 1:1,8) δ 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 0,65H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,35H), 8,11 (d, *J* = 4,0 Hz, 0,35H), 7,98 (s, 0,65H), 7,37 (dd, *J* = 2,3, 1,2 Hz, 0,65H), 7,16 (dd, *J*= 2,2, 1,3 Hz, 0,35H), 3,86 (s, 1,05H), 3,85 (3, 1,95 H), 2,69 (s, 1,95H), 2,65 (s, 0,35H).

Etapa 4: Prepararea de (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol (413g) și (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol (413h)

Compușii **413g** și **413h** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 dintr-un amestec conținând 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (**413e**) și 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(413f)** (0,47 g, 1,747 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând DIBAL-H 1 M în DCM (4,02 mL, 4,02 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-20% în hexan) un amestec inseparabil 1:1,8 de (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol **(413g)** și (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol **(413h)** (0,38 g, 90% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 pentru compusul pur **413h)** δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (413i) și 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (413j)

Compușii **413i** și **413j** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 dintr-un amestec conținând (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol **(413g)** și (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol **(413h)** (380 mg, 1,576 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (827 mg, 3,15 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (369 mg, 2,049 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1158 mg, 3,15 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-15%) un amestec inseparabil 1:1,8 de 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(413i)** și 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(413j)** (500 mg, 1,240 mmoli, 79% randament) sub forma unui ulei incolor care s-a solidificat în stare de repaus în aer; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 pentru

compusul pur **413j)** δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,03 - 0,99 (m, 3H). LC-MS: t = 2,97 min; MS (ES+): 425/427 (M+Na).

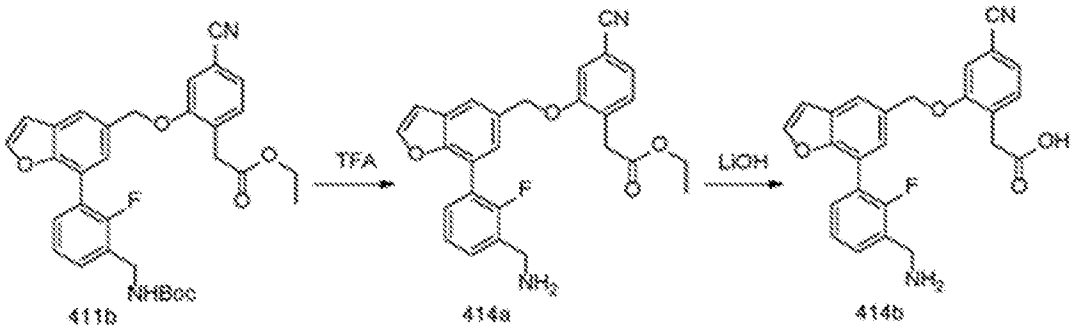
Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (413k) și 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (4131)

Compușii **413k** și **4131** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 dintr-un amestec conținând 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(413i)** și 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(413j)** (290 mg, 0,719 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (162 mg, 0,863 mmoli), K_2CO_3 (298 mg, 2,157 mmoli) în apă (1 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (51 mg, 0,072 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu MeOH 0-5% în DCM] un amestec inseparabil de compuși **413k** și **4131** (272 mg) sub forma unui ulei incolor pal (272 mg); MS (ES+): 430 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (413m) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (413n)

Compușii **413m** și **413n** s-au preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 dintr-un amestec conținând 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(413k)** și 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(4131)** (272 mg, din etapa 6 de mai sus) în MeOH (4 mL) utilizând NaOH (86 mg, 2,157 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18 100g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(413m)** (12 mg, 0,030 mmoli, 4% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (ES+): 402 (M+1), (ES-): 400 (M-1) și acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(413n)** (40 mg, 14% randament) ca sare de HCl sub formă de solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 402 (M+1) (ES-): 400 (M-1).

Schema 414 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (414b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (414a)

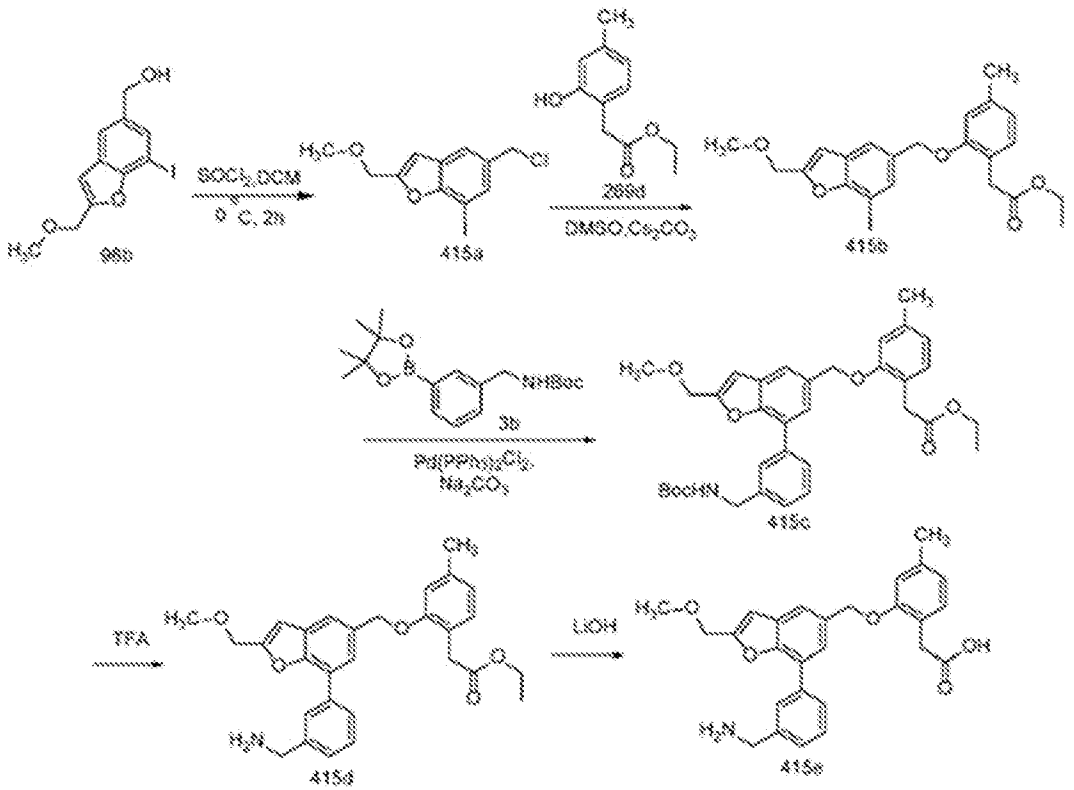
Compusul **414a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(411b)** (200 mg, 0,358 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,532 mL, 7,16 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(414a)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 459,15 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (414b)

Compusul **414b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(414a)** (0,358 mmoli;

din etapa 1 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, 1:1 fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (123 mg, 2,86 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(414b)** (74 mg, 48% randament) (74 mg, 48%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 3H), 8,07 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 7,07 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,46; MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 431,10 (M-1); Analiza a calculat $C_{25}H_{19}FN_2O_4$.HCl.1.25H_2O: C, 61,35; H, 4,63; N, 5,72; Găsit: C, 61,22; H, 4,47; N, 5,60.

Schema 415 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (415e)

Etapa 1: Prepararea de 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran (415a)

Compusul **415a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 257 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (1,0 g, 3,14 mmoli) în DCM (10 mL) adăugând la 0 °C $SOCl_2$ (0,748 g, 6,28 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu 1-2% EtOAc în *n*-heptan) 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran **(415a)** (0,90 g, 85,71%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (415b)

Compusul **415b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran **(415a)** (0,5 g, 1,48 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (0,431 g, 2,22 mmoli), CS_2CO_3 (0,482 g, 1,48 mmoli) în DMSO (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 24 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 1-3% în *n*-heptan) 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415b)** (0,5 g, 68,49%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,92

(s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (415c)

Compusul **415c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415b)** (0,5 g, 1,01 mmoli) în acetonitril (12,5 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (0,505 g, 1,51 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,070 g, 0,10 mmoli) și o soluție de Na_2CO_3 (0,32 g, 3,03 mmoli) în apă (4 mL) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 1-3% în *n*-heptan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415c)** (0,30 g, 513%) sub forma unui semisolid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

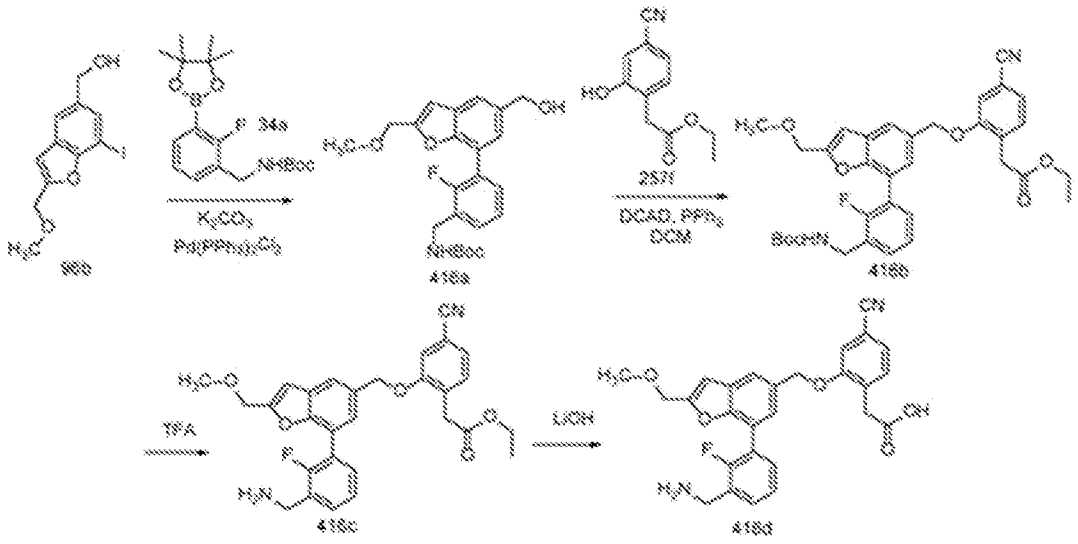
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (415d)

Compusul **415d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415c)** (150 mg, 0,261 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,388 mL, 5,23 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415d),** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 474,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (415e)

Compusul **415e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(415d)** (0,262 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (90 mg, 2,095 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(415e)** (33 mg, 28%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,96 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 7,5, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 444,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{27}NO_5$.HCl.H_2O: C, 64,86; H, 6,05; N, 2,80; Găsit: C, 64,48; H, 5,85; N, 2,82.

Schema 416 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (416d)

Etapa 1: Prepararea de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (416a)

Compusul **416a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (4,0 g, 12,57 mmoli) în dioxan (75 mL) utilizând 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(34a)** (4,42 g, 12,57 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (5,21 g, 37,7 mmoli) în apă (9 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,324 g, 1,886 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(416a)** (3,54 g, 68% randament) sub forma unui solid gumos brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,23 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 5,27 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,16.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (416b)

Compusul **416b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(416a)** (875 mg, 2,105 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (690 mg, 2,63 mmoli), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (360 mg, 1,754 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 966 mg, 2,63 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu 0 la 30% acetat de etil în hexani) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416b)** (1,41 g) sub forma unui solid ceros albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

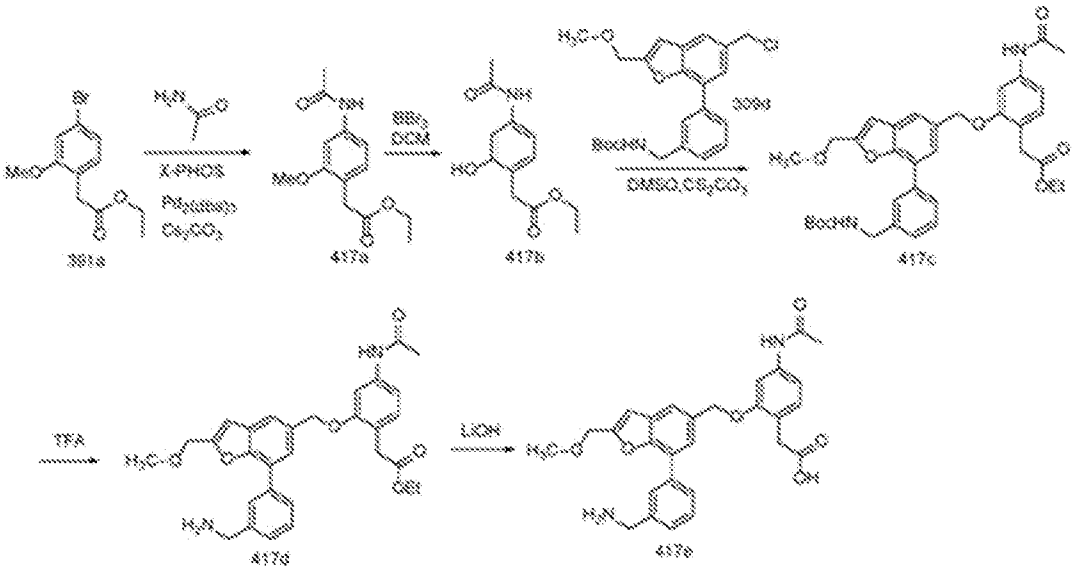
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (416c)

Compusul **416c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416b)** (230 mg, 0,382 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,567 mL, 7,63 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 503,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (416d)

Compusul **416d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416c)** (0,382 mmoli, din etapa 3 de mai sus) în THF / metanol (7 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (128 mg, 3,06 mmoli) în apă (7 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 20h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(416d)** (54 mg, 30% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,72; MS (ES+): 475,20 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{23}FN_2O_5$.HCl.1,75 H_2O: C, 59,78; H, 5,11; N, 5,16; Cl, 6,54; Găsit: C, 59,58; H, 4,73; N, 4,94; Cl, 6,83.

Schema 417 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (417e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetat de etil (417a)

Compusul **417a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 224 din 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetat de etil **(391a)** (3,5 g, 12,81 mmoli) în dioxan (52,5 mL) utilizând acetamidă (1,53 g, 25,90 mmoli), (Notă: acetamida s-a uscat pe P_2O_5 înainte de folosire), Cs_2CO_3 (12,52 gm 38,42 mmoli), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (X-PHOS) (2,74 g, 5,74 mmoli), $Pd_2(dba)_3$ (1,76 g, 1,92 mmoli) și încălzind la 105-110 °C timp de 6 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 25% în *n*-heptan) 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetat de etil **(417a)** (2,5 g, 78%) sub formă de ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,1, Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1, Hz, 3H); MS (ES+): 252,1 (M+1); (ES-) 250,1 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil (417b)

Compusul **417b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetat de etil **(417a)** (350 mg, 1,39 mmoli) în diclorometan (7 mL) utilizând tribromură de bor (0,6 mL, 1,395 g, 5,57 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 25% în *n*-heptan) 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (240 mg, 73%) sub forma unei mase uleioase. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,27 - 1,11 (t, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (417c)

Compusul **417c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(309d)** (0,45 g, 1,08 mmoli) utilizând 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (0,385 g, 1,62 mmoli,), CS_2CO_3 (0,351 g, 1,08 mmoli) în DMSO (4,5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 70-75% în *n*-heptan) 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(417c)** (0,3 g, 46%) sub forma unui sirop gros; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 617,2 (M+1), (ES-): 615,2 (M-1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (417d)

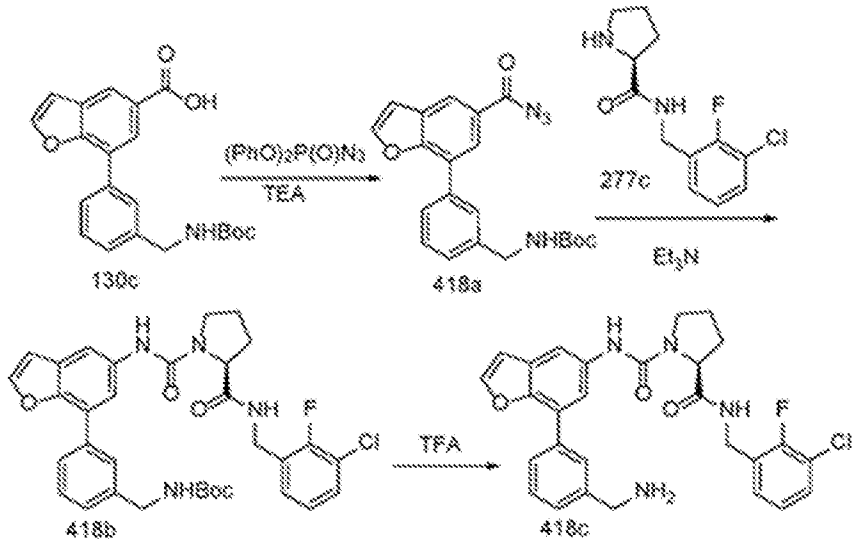
Compusul **417d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetat de etil **(417c)** (250 mg, 0,405 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,602 mL, 8,11 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(417d)** care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 517,20 (M + 1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (417e)

Compusul **417e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(417d)** (0,381 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (131 mg, 3,05 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(417e)** (32 mg, 17% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J*= 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 489,20 (M+1); MS (ES-): 487,15 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{28}N_2O_6$.HCl.3H_2O: C, 58,08; H, 6,09; N, 4,84; Cl, 6,12; Găsit: C, 58,19; H, 5,89; N, 4,88; Cl, 6,37.

Schema 418 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă (418c)

Etapa 1: Prepararea de 3-(5-(azidocarbonil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil (418a)

Compusul **418a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 143 din acid 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxilic **(130c)** (1 g, 2,72 mmoli) în toluen (15 mL) utilizând trietilamină (0,379 µL, 2,72 mmoli), fosforazidat de difenil (0,607 mL, 2,72 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 25 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 4g, eluând cu DCM) 3-(5-(azidocarbonil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(418a)** (0,8 g, 75% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,47 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 3-(5-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil (418b)

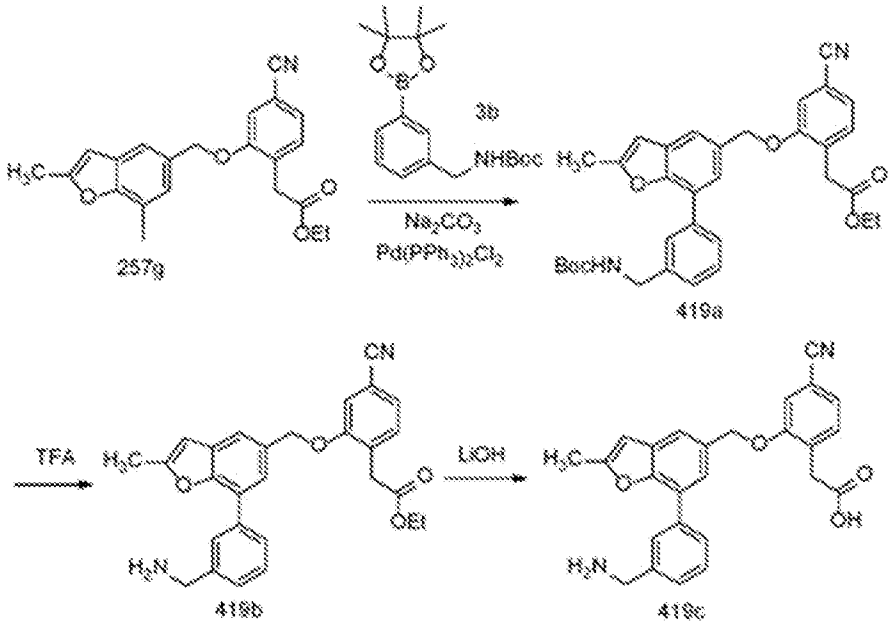
O soluție de 3-(5-(azidocarbonil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(418a)** (80 mg, 0,204 mmoli) în toluen (10 mL) s-a încălzit la reflux timp de 1,5 h, s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat o soluție de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-2-carboxamidă (277c) (52 mg, 0,204 mmoli) în THF (5 mL), trietilamină (0,057 mL, 0,408 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] pentru a da 3-(5-(2-((3-cloro-2-

fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(418b)** (117 mg, 0,188 mmoli, 92% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,53 - 7,21 (m, 5H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 3H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,50 (q, *J* = 8,5, 7,9 Hz, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,79 (m, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 643,2 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă (418c)

Compusul **418c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(2-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-1-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(418b)** (117 mg, 0,188 mmoli) în DCM (3 mL) utilizând TFA (0,290 mL, 3,77 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă **(418c)** (45 mg, 46% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,66 (dt, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 11,3, 7,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,77. MS (ES+): 521,2 (M+1); (ES-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+Cl); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{26}ClFN_4O_3$.HCl,2H_2O: C, 56,67; H, 5,26; Cl, 11,95; N, 9,44; Găsit: C, 56,67; H, 5,08; Cl, 11,95; N, 9,34.

Schema 419 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (419c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (419a)

Compusul **419a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257g)** (1,2 g, 2,52 mmoli) în acetonitril (24 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,0 g, 3,02 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (0,668 g, 6,31 mmoli) în apă (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,265 g, 0,378 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 40% în hexani) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(419a)** (550 mg, 40%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,27

(s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): (553,2); (ES-): (M-1).

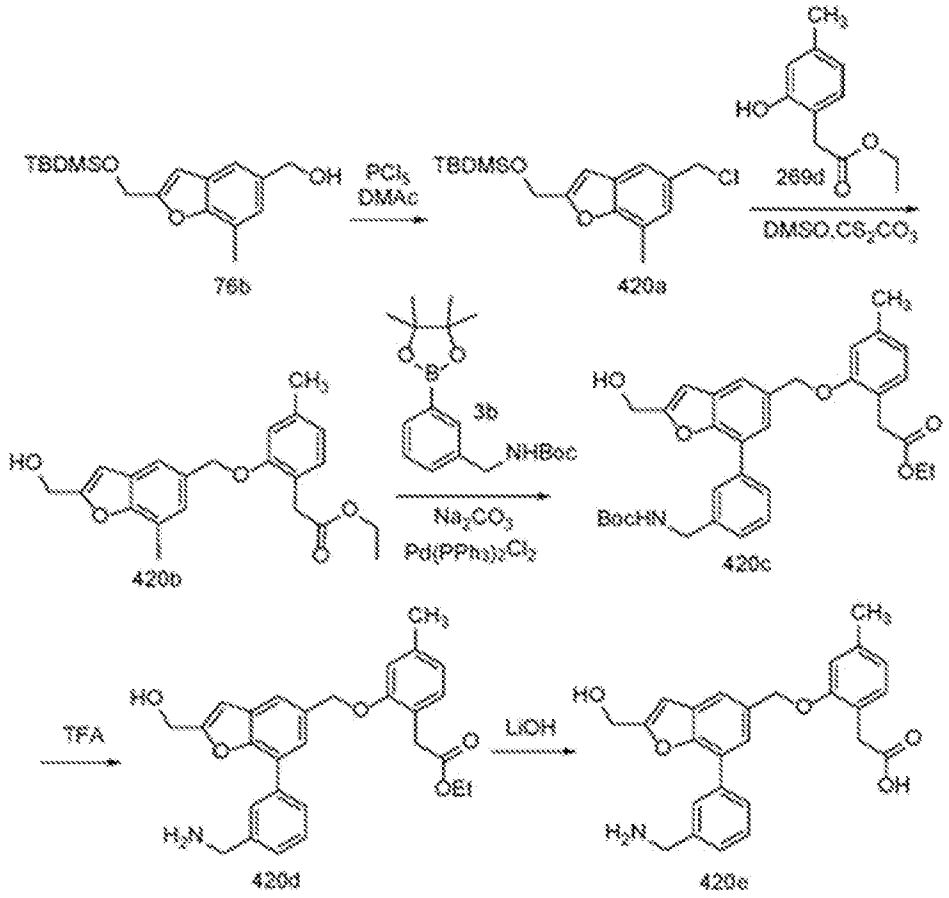
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (419b)

Compusul **419b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(419a)** (320 mg, 0,577 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,857 mL, 11,54 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(419b)** care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 455,20 (M+1)

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (419c)

Compusul **419c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(419b)** (0,577 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (198 mg, 4,62 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metil-benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(419c)** (11 mg, 4%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 427,10 (M+1).

Schema 420 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (420e)

Etapa 1: Prepararea de terț-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilan (420a)

La o soluție de (2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (76b) (11,5 g, 27,49 mmoli) în DMAc (396 mL) s-a răcit la 0^0C s-a adăugat PCl_5 (8,58 g, 41,21 mmoli) și s-a agitat timp de 1 h la 0^0 C. Amestecul de reacție s-a turnat în apă rece gheață (200 mL), s-a bazificat cu soluție saturată de NaHCOs (200 mL). Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (2 x 200 mL). Stratul organic combinat s-a spălat cu saramură (100 mL), s-a uscat, s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (EtOAc 5% în *n*-heptan) pentru a da *terț*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilan **(420a)** (6,0 g, 75%) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (420b)

Compusul **420b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din *terț*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilan **(420a)** (1,09 g, 3,379 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (0,78 g, 4,01 mmoli) CS_2CO_3 (2,20 g ,6,75 mmoli) în DMSO (21 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 15% în *n*-heptan) 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(420b)** (1,0 g, 65,53%) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (420c)

Compusul **420c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(420b)** (1,0 g, 2,08 mmoli) în acetonitril (25 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,03 g, 3,12 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (0,66 g, 6,24 mmoli) în apă (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,20 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 40% în heptan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil etil **(420c)** (570 mg, 49%) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

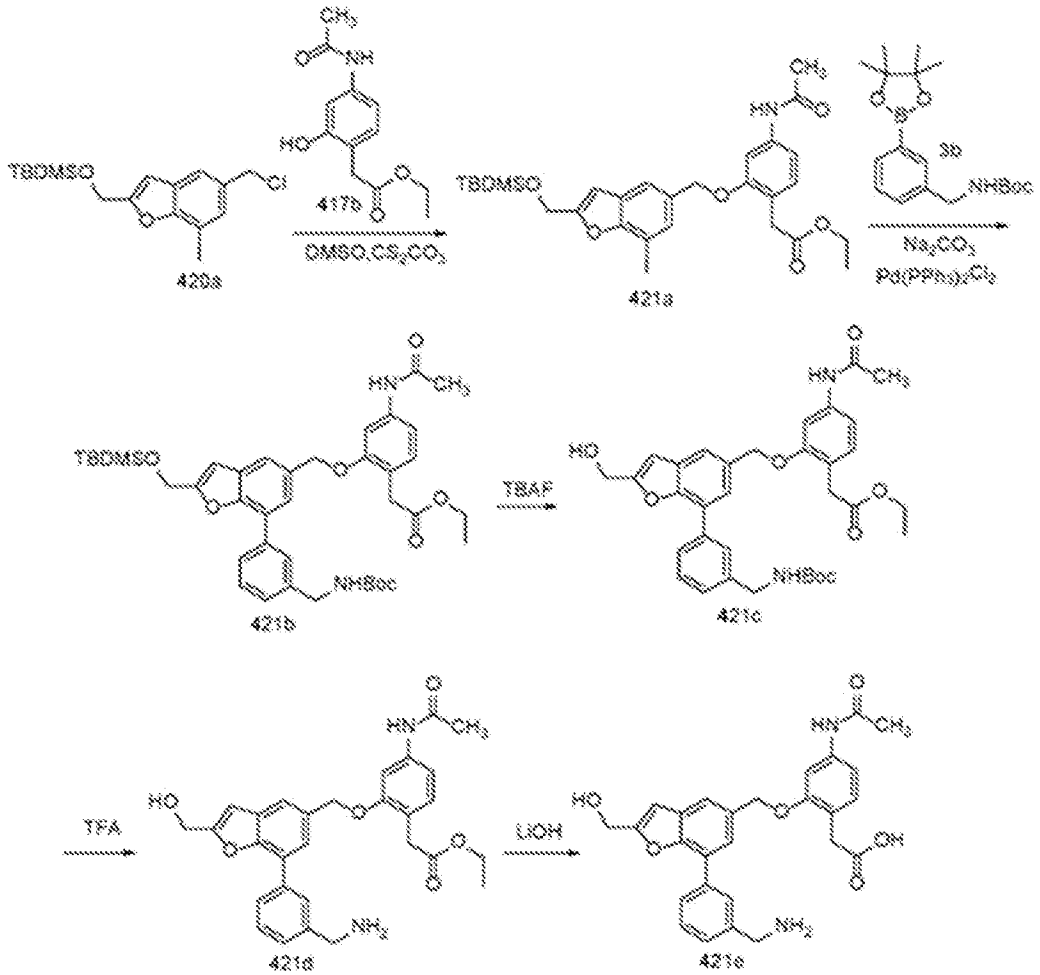
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (420d)

Compusul **420d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(420c)** (390 mg, 0,697 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (1,035 mL, 13,94 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(420d)** care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 460,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (420e)

Compusul **420e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(420d)** (0,680 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (233 mg, 5,44 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(420e)** (69 mg, 24%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 432,20 (M+1); MS (ES-): 430,15 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_5$.HCl.H_2O: C, 63,09; H, 5,91; N, 2,83; Cl, 7,09; Găsit: C, 63,00; H, 5,79; N, 2,88; Cl, 7,09.

Schema 421 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (421e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (421a)

Compusul **421a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din *terț*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilan **(420a)** (0,215 g, 0,492 mmoli) utilizând 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (0,13 g, 0,55 mmoli), Cs_2CO_3 (0,24 g, 0,736 mmoli) în DMSO (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 25% în *n*-heptan) 2-(4-acetamido-2-((2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421a)** 0,24 g, 0,736 mmoli (0,12 g, 38%) sub forma unui ulei brun închis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,00 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5 -il)metoxi)fenil)acetat de etil (421b)

Compusul **421b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421a)** (0,12 g, 0,22 mmoli) în acetonitril (3 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de terț-butil **(3b)** (0,09 g, 0,34 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (0,07g, 0,68 mmoli) în apă (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,016 g, 0,022 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 50% acetat de etil în hexani) 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421b)** (101 mg, 93%) sub forma unui ulei brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H),

7,46 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 3,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,23 (d, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (421c)

La o soluție de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421b)** (90 mg, 0,126 mmoli) în THF (10 mL) s-a adăugat la 0° C TBAF (1M în THF) (0,157 mL, 0,157 mmoli) și s-a lăsat să se încălzească la TC în decursul unei perioade de 1,5 h. Amestecul de reacție s-a diluat cu soluție saturată de NH_4Cl (20 mL) și s-a extras cu acetat de etil (2 x 100 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au uscat, s-au filtrat, și s-au evaporat la sec. Produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 4 g, eluând cu acetat de etil/MeOH (9:1) în hexani de la 0 la 50%] pentru a da 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421c)** (61 mg, 81% randament) sub forma unui ulei limpede; MS (ES+): 625,25 (M+Na).

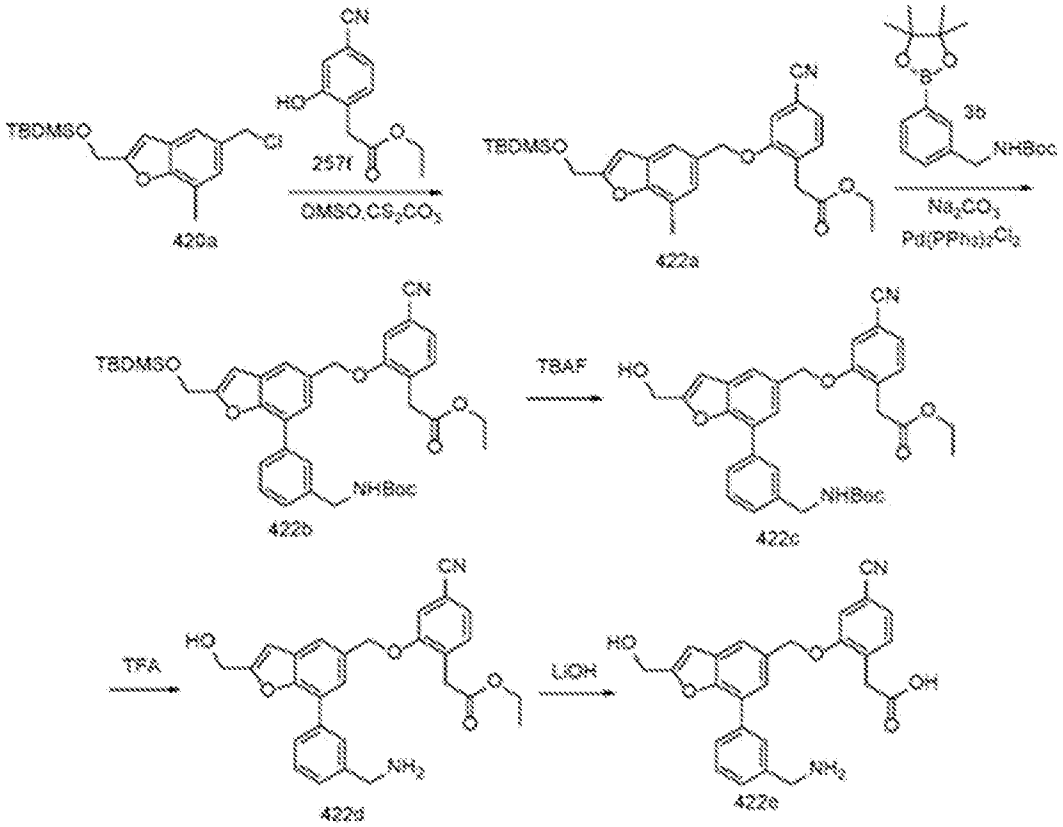
Etapa 4: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (421d)

Compusul **421d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421c)** (55 mg, 0,091 mmoli) în DCM (7 mL) utilizând TFA (0,136 mL, 1,825 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421d)** care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 503,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (421e)

Compusul **421e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(421d)** (0,084 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH /THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (29 mg, 0,627 mmoli) în apă (3 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(421e)** (12 mg, 30%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 475,20 (M+1); MS (ES-): 473,20 (M-1).

Schema 422 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (422e)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (422a)

Compusul **422a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din *terț*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilan **(420a)** (4,0 g, 9,16 mmoli) utilizând 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (2,82 g, 13,74 mmoli), Cs_2CO_3 (8,95 g, 27,48 mmoli) în DMSO (40 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, eluând cu EtOAc 15% în *n*-heptan) 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422a)** (1,0 g, 13,36%) sub formă de ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,92 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (ES+): 605,5 (M+1), (ES-): 604,5 (M-1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (422b)

Compusul **422b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422a)** (1,0 g, 1,65 mmoli) în acetonitril (25 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,03 g, 3,12 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (0,66 g, 6,24 mmoli) în apă (5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,20 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 40% în *n*-heptan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422b)** (620 mg, 54,86%) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (dd, *J*= 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,30 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 3,89 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,93 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (422c)

Compusul **422c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 421 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422b)** (220 mg, 0,321 mmoli) în THF (10 mL) utilizând TBAF (1M în THF) (0,402 mL, 0,402 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 4g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422c)** (151 mg, 82% randament) sub forma unui ulei incolor.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 5H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,94 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 593,20 (M+Na).

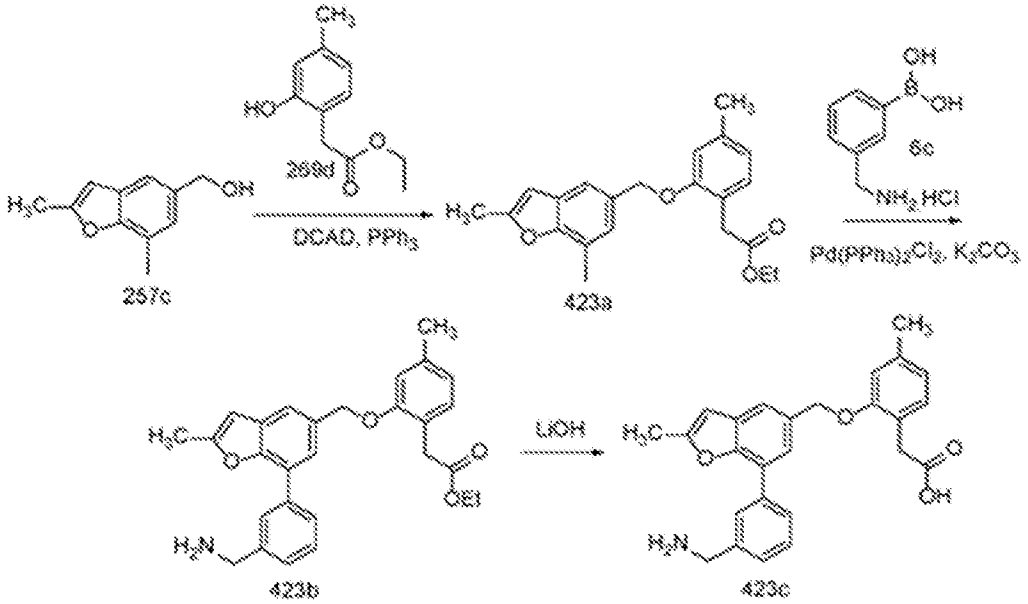
Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (422d)

Compusul **422d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422c)** (130 mg, 0,228 mmoli) în DCM (7 mL) utilizând TFA (0,338 mL, 4,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422d)** care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 471,20 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (422e)

Compusul **422e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422d)** (0,228 mmoli; din etapa 4 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (69 mg, 1,6 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(422e)** (41 mg, 41%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,97 (m, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 4H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS (ES+): 443,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{22}N_2O_5$.HCl.0,9 H_2O: C, 63,07; H, 5,05; N, 5,66; Cl, 7,16; Găsit: C, 63,12; H, 4,85; N, 5,50; Cl, 6,97.

Schema 423 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (423c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (423a)

Compusul **423a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(257c)** (1,5 g, 5,21 mmoli) în DCM (40 mL) utilizând trifenilfosfină (1,775 g, 6,77 mmoli) 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (1,315 g, 6,77 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,485 g, 6,77 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-8%) 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(423a)** (1,85 g, 77% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 487,00 (M+Na).

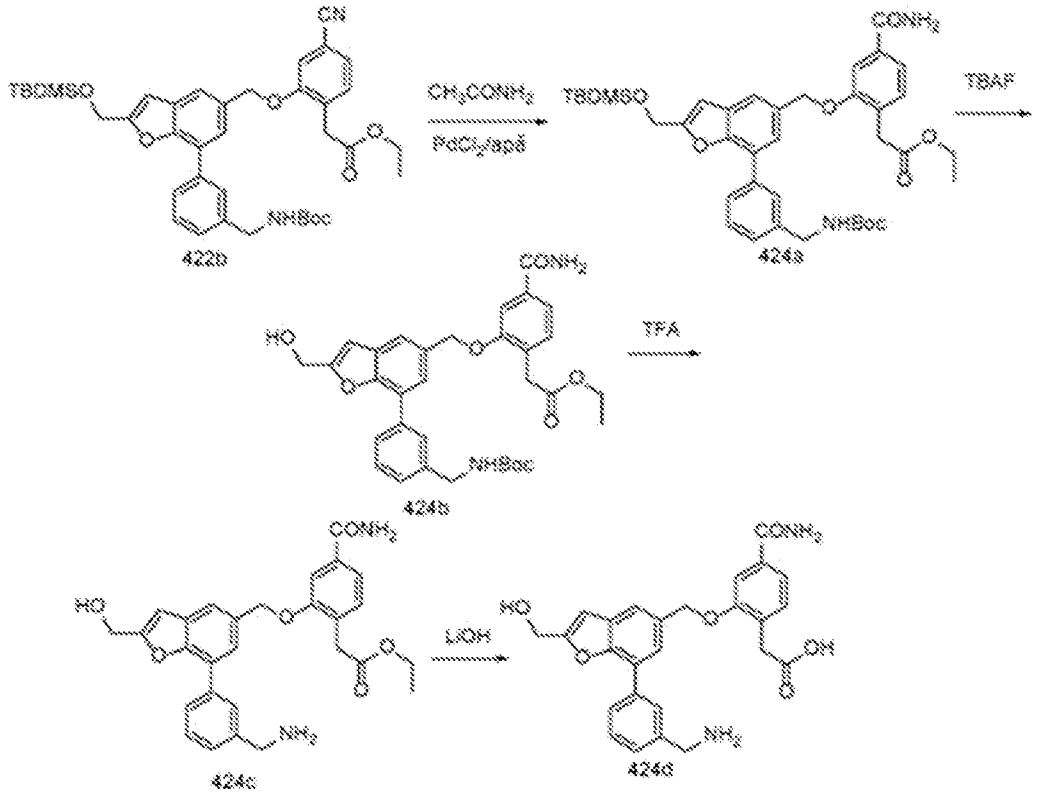
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (423b)

Compusul **423b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(423a)** (1,8 g, 3,88 mmoli) în dioxan (25 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (1,09 g, 5,82 mmoli), K_2CO_3 (1,607 g, 11,63 mmoli) în apă (4 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (0,408 g, 0,582 mmoli) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu MeOH 0-5% în DCM] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(423b)** (1,05 g, 61% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (423c)

Compusul **423c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(423b)** (500 mg, 1,127 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (386 mg, 9,02 mmoli) în apă (10 mL) și agitând timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C18 100g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(423c)** (408 mg, 87%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 6,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+): 416,20 (M+1); MS (ES-): 414,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl.0,5H_2O: C, 67,75; H, 5,90; N, 3,04; Cl, 7,69; Găsit: C, 67,66; H, 6,04; N, 3,01; Cl, 7,53.

Schema 424 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (424d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (424a)

Compusul **424a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422b)** (300 mg, 0,438 mmoli) în THF (15 mL) și apă (1,2 mL), utilizând acetamidă (155 mg, 2,63 mmoli), clorură de paladiu(II) (23 mg, 0,131 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 5%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*terț*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424a)** (76 mg, 25% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (424b)

Compusul **424b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 421 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((terțbutildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424a)** (70 mg, 0,100 mmoli) în THF (10 mL) utilizând TBAF (33 mg, 0,124 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 4g, eluând cu 0 la 50% metanol în diclorometan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424b)** (58 mg, 99% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 5,50 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 5,26 (d, J= 1,6 Hz, 2H), 4,60 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 4,23 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,02 - 0,93 (m, 3H); MS: 611,20 (M+Na).

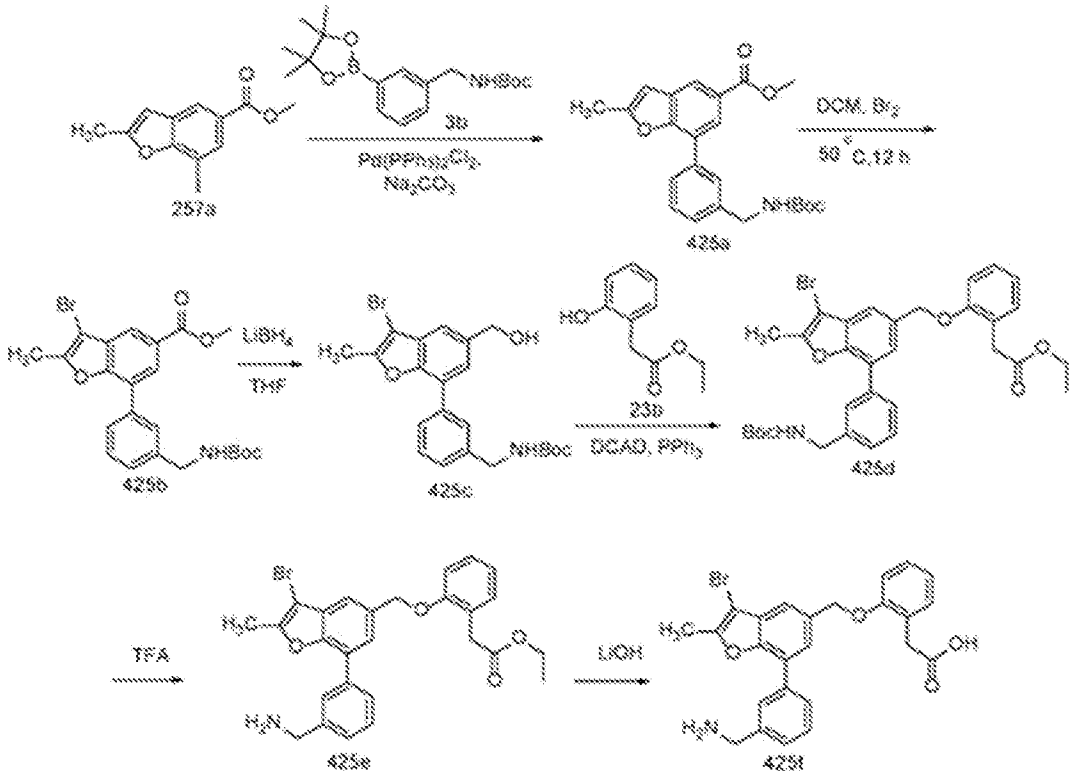
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (424c)

Compusul **424c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424b)** (52 mg, 0,088 mmoli) în DCM (7 mL) utilizând TFA (0,131 mL, 1,767 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424c)** (92 mg) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 489,10 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (424d)

Compusul **424d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(424c)** (0,08 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (27 mg, 0,640 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(424d)** (3 mg, 7%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 - 7,93 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,64 - 4,58 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 461,10 (M+1).

Schema 425 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (425f)

Etapa 1: Prepararea de 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (425a)

Compusul **425a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(257a)** (3,0 g, 9,49 mmoli) în acetonitril (60 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (3,79 g, 11,38 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (3,01 g, 28,47 mmoli) în apă (6,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,33 g, 1,89 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 0 la 40% în *n*-heptan) 7-(3-(((*terț*-

butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(425a)** (2,1 g, 56%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,11 (m, 1H), 8,04 - 7,90 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 1H), 6,80 (td, *J* = 6,1, 1,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 2: Prepararea de 3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (425b)

La o soluție de 7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(425a)** (10,0 g, 25,28 mmoli) în DCM (300 mL) s-a adăugat la temperatura camerei Br_2 (4,04 g, 25,28 mmoli) și s-a încălzit la 50 °C timp de 12 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a turnat în soluție saturată apoasă de tiosulfat de sodiu (300 mL) și s-a extras cu DCM (2 x 500 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu saramură (500 mL) s-au uscat, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 0 la 40% în *n*-heptan) pentru a da 3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(425b)** (4,0 g, 34%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 3: Prepararea de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (425c)

Compusul **425c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(425b)** (10,0 g, 25,28 mmoli) în THF (160 mL) utilizând $LiBH_4$ (4,04 g, 25,28 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 40% în *n*-heptan] 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(425c)** (3,3 g, 87%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (425d)

Compusul **425d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(425c)** (3,3 g, 7,39 mmoli) în DCM (75 mL) utilizând trifenilfosfină (2,52 g, 9,61 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,732 g, 9,61 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 3,53 g, 9,61 mmoli) în DCM (60 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(425d)** (3,40 g, 76% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,51 - 2,49 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (425e)

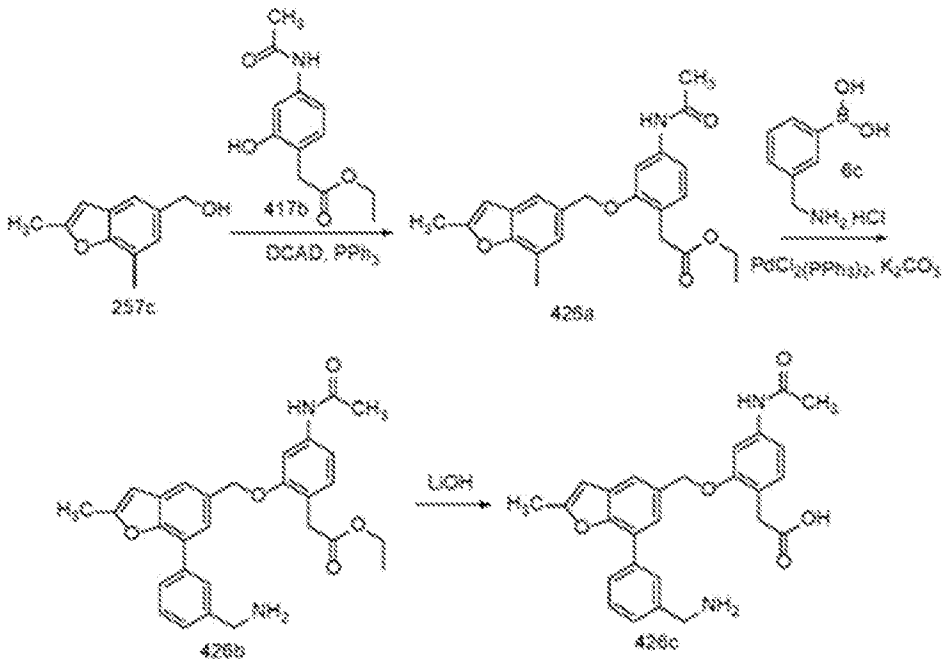
Compusul **425e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(425d)** (250 mg, 0,411 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,61 mL, 8,22 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(425e)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 509,10 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (425f)

Compusul **425f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(425e)** (0,411 mmoli, din etapa 5 de mai sus) în THF / metanol (7 mL, fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (141 mg, 3,29 mmoli) în apă (7 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(425f)** (91 mg, 46%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 3H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,90 (dt, *J*= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* =

7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (ES+): 480,10 (M+1); MS (ES-): 478,05 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}BrNO_4.HCl.H_2O$: C, 56,14; H, 4,71; N, 2,62; Cl, 6,63; Găsit: C, 56,17; H, 4,67; N, 2,58; Cl, 6,49.

Schema 426 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (426c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (426a)

Compusul **426a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol **(257c)** (486 mg, 1,686 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (575 mg, 2,192 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (400 mg, 1,686 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 805 mg, 2,192 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil 0 la 100% în hexani) 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(426a)** (472 mg, 55% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 2H), 6,73 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,08 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 508,00 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (426b)

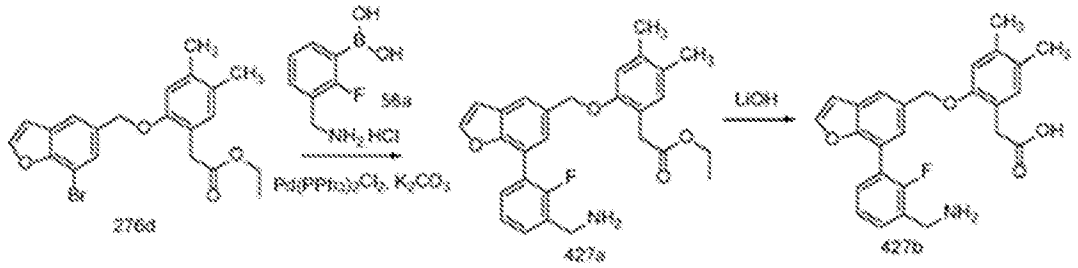
Compusul **426b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(426a)** (450 mg, 0,887 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (249 mg, 1,331 mmoli), K_2CO_3 (368 mg, 2,66 mmoli) în apă (4 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (93 mg, 0,133 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0 la 12% metanol în diclorometan) 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(426b)** (258 mg, 60% randament) sub forma unui ulei galben deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49-7,34 (m, 4H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (d, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (426c)

Compusul **426c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(426b)** (240 mg,

0,493 mmoli) în MeOH (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (169 mg, 3,95 mmoli) în apă (10 mL) și agitând timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C-18, eluând cu MeCN 0-100% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(426c)** (157 mg, 69%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 10,00 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H); MS (ES+): 459,20 (M+1); MS (ES-): 457,15 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{26}N_2O_5$.HCl.1,25H_2O: C, 62,67; H, 5,75; N, 5,41; Cl, 6,85; Găsit: C, 62,86; H, 5,58; N, 5,28; Cl, 6,79.

Schema 427 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (427b)

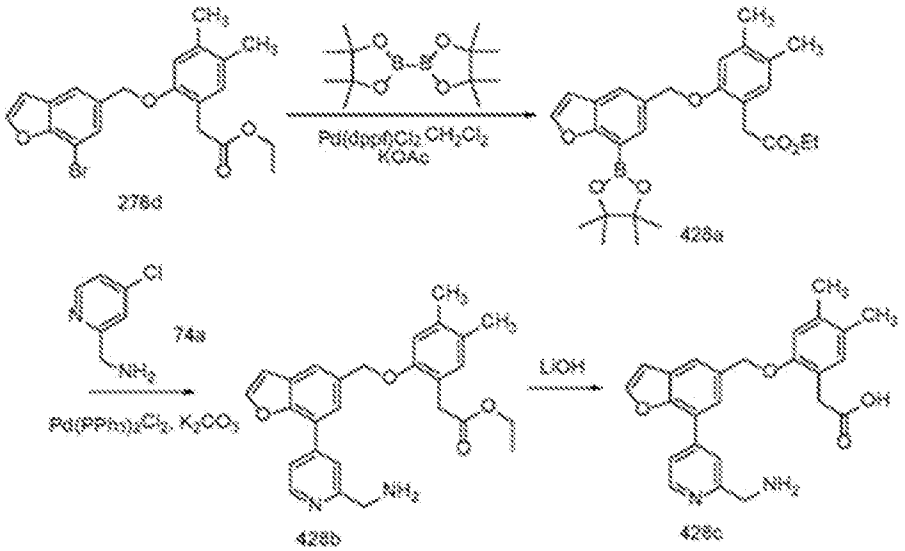
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (427a)

Compusul **427a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(276d)** (400 mg, 0,959 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (295 mg, 1,438 mmoli), K_2CO_3 (397 mg, 2,88 mmoli) în apă (0,5 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (101 mg, 0,144 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(427a)** (232 mg, 52% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,59 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,98 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-121,77; MS: 362,20 (M + 1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (427b)

Compusul **427b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(427a)** (210 mg, 0,455 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (117 mg, 2,73 mmoli) în apă (10 mL) și agitând timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C-18, eluând cu MeCN 0-100% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic **(427b)** (91 mg, 46%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 3H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (td, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,49; MS (ES+): 434,20 (M+1); MS (ES-): 432,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl.0,75H_2O: C, 64,59; H, 5,53; N, 2,90; Cl, 7,33; Găsit: C, 64,93; H, 5,31; N, 2,81; Cl, 6,99.

Schema 428 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (428c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (428a)

Compusul **428a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (276d) (1,00 g, 2,396 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,913 g, 3,59 mmoli), acetat de potasiu (0,706 g, 7,19 mmoli) și $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,196 g, 0,240 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-12%] 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(428a)** (939 mg, 84% randament) sub forma unui ulei brun deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J= 7,1 Hz, 3H); MS: (ES+): 487,20 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (428b)

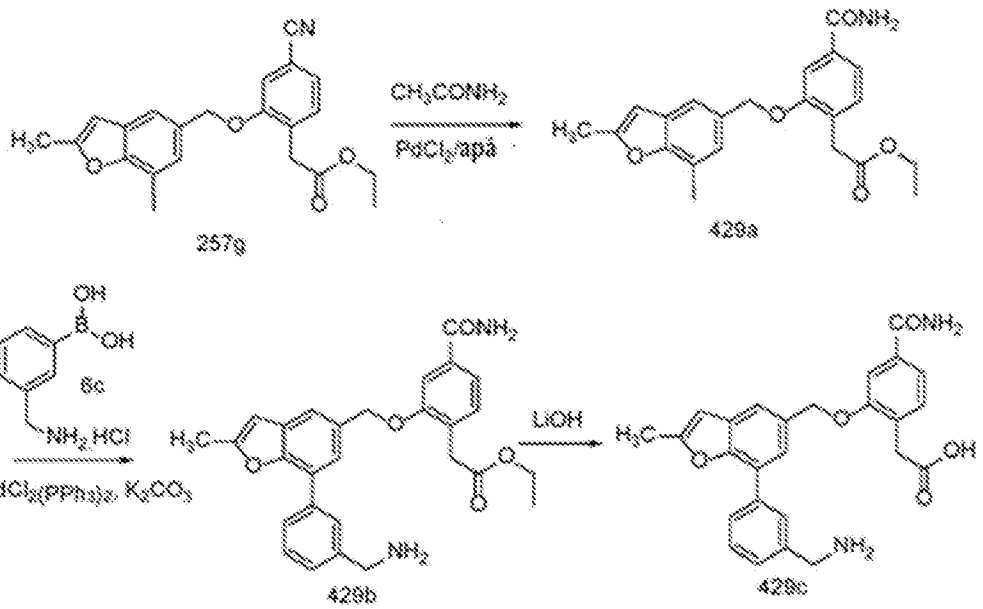
Compusul **428b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(428a)** (450 mg, 0,969 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (138 mg, 0,969 mmoli), K_2CO_3 (402 mg, 2,91 mmoli) în apă (1 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (102 mg, 0,145 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani (0 la 100%) apoi diclorometan/DMA 80 (0 la 25%)] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(428b)** (50 mg, 12% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 445,15 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (428c)

Compusul **428c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(428b)** (45 mg, 0,101 mmoli) în THF / metanol (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (26,0 mg, 0,607 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic **(428c)** (21 mg, 50%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 8,75 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94

(s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ES+): 417,15 (M+1); MS (ES-): 415,20 (M-1).

Schema 429 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (429c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (429a)

Compusul **429a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(257g)** (500 mg, 1,052 mmoli) în THF (20 mL) și apă (1,5 mL), utilizând acetamidă (373 mg, 6,31 mmoli), clorură de paladiu(II) (56,0 mg, 0,316 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol în DCM de la 0 la 6%] 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(429a)** (468 mg, 90% randament) sub forma unui solid albicios. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,48 (d, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 516,00 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (429b)

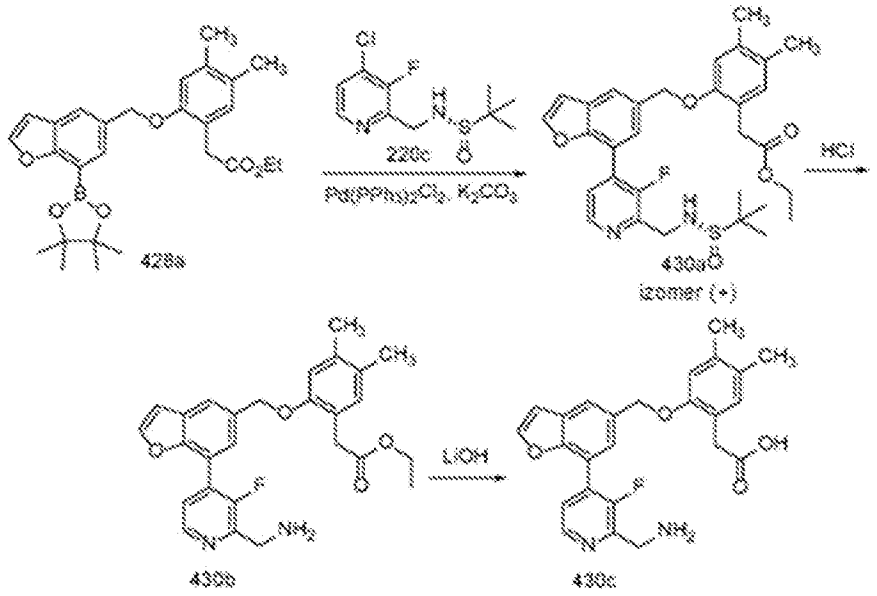
Compusul **429b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(429a)** (450 mg, 0,912 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (256 mg, 1,368 mmoli), K_2CO_3 (378 mg, 2,74 mmoli) în apă (4 mL) și clorură de bis(trifenilfosfină)Paladiu(II) (96 mg, 0,137 mmoli) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0 la 10% în diclorometan) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(429b)** (262 mg, 61% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 5H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 473,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (429c)

Compusul **429c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(429b)** (250 mg, 0,529 mmoli) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (136 mg, 3,17 mmoli) în apă (10 mL) și agitând timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [cromatografie pe coloană C18 cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(429c)**

(151 mg, 64%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, schimb D_2O) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, *J*= 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 445,15 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}N_2O_5$,1,45HCl,1,5H_2O: C, 59,55; H, 5,47; Cl, 9,80; N, 5,34; Găsit: C, 59,42; H, 5,53; Cl, 9,59; N, 5,37.

Schema 430 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (430c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil (430a)

Compusul **430a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(428a)** (430 mg, 0,926 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (294 mg, 1,111 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (97 mg, 0,139 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (384 mg, 2,78 mmoli) în apă (1,2 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40g, eluând cu metanol 0 la 3% în DCM) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(430a)** (448 mg, 85% randament); MS: 567,30 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +36,667 (c = 0,06, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil (430b)

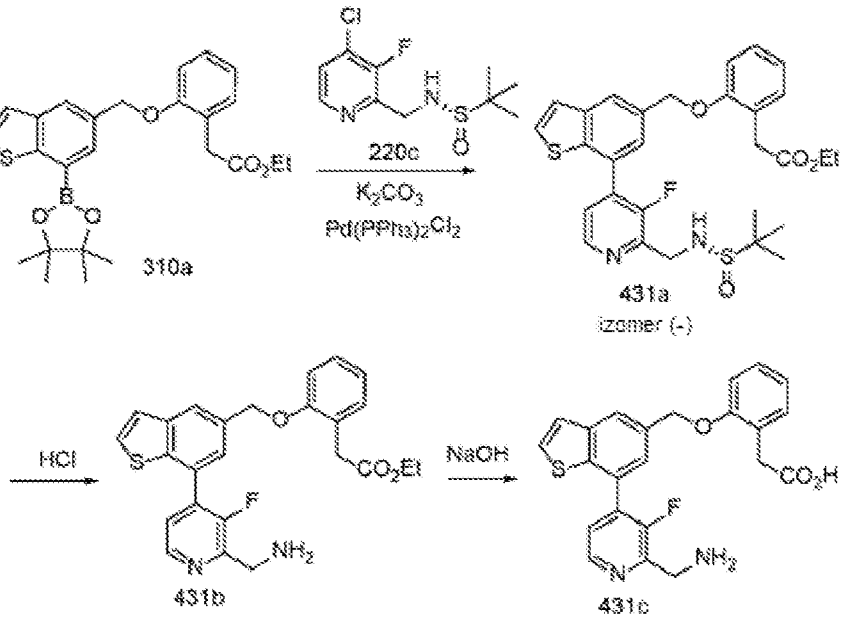
La o soluție de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(430a)** (420 mg, 0,741 mmoli) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat HCl conc (0,741 mL, 2,223 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(430b);** MS (ES+): 463,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic (430c)

Compusul **430c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetat de etil **(430b)** (0,741 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în MeOH/THF (7 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (254 mg, 5,93 mmoli) în apă (7 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, eluând cu (1:0 la 0:1) MeCN în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetic **(430c)** (83 mg, 26%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,61 - 8,51 (m, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*= 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H),

7,10 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,43; MS (ES+): 435,20 (M+1); MS (ES-): 433,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}FN_2O_4$.HCl.25H_2O: C, 60,85; H, 5,41; N, 5,68; Cl, 7,18; Găsit: C, 60,63; H, 5,15; N, 5,65; Cl, 6,94.

Schema 431 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (431c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S)-etil (431a)

Compusul **431a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(310a)** (100 mg, 0,221 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (64 mg, 0,243 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,022 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (92 mg, 0,663 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu MeOH 0-5% în DCM] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S)-etil **(431a)** sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 555 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -8,00 (c = 0,05, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo [b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (431b)

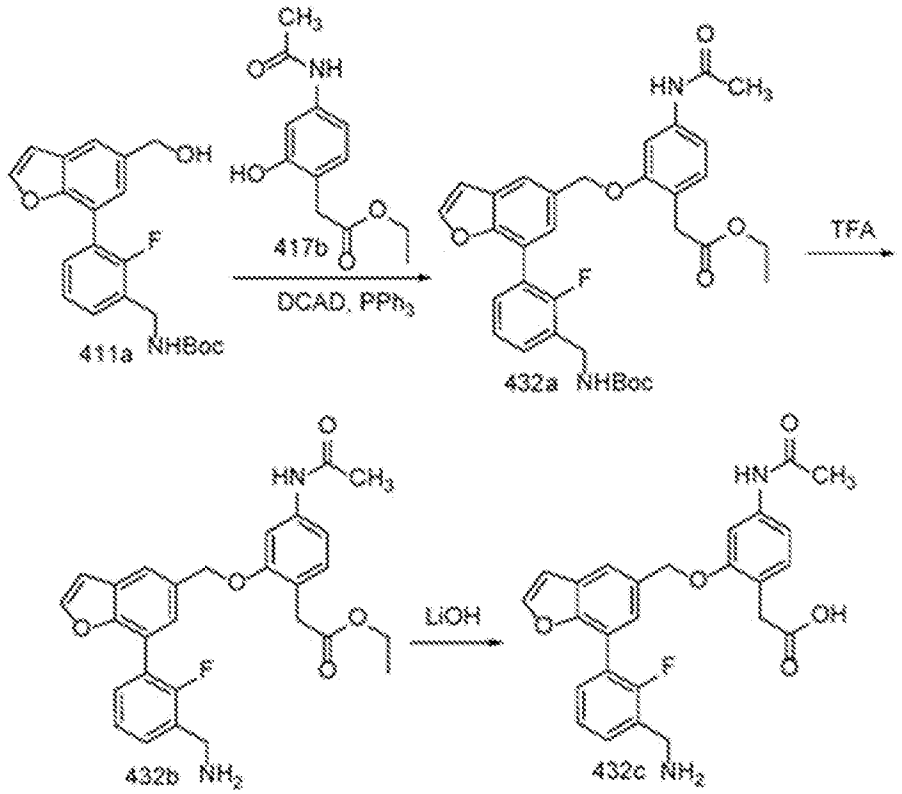
La o soluție de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S)-etil **(431a)** (81 mg; din etapa 1 de mai sus) în MeOH (2 mL) s-a adăugat HCl 4 M în dioxan (0,553 mL, 2,211 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec și s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12g, eluând cu 0-8% MeOH în DCM) pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(431b)** (55 mg) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 451,00 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic (431c)

Compusul **431c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 4 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(431b)** (55 mg, din etapa 2 de mai sus) în MeOH (3 mL) apă (1mL) utilizând NaOH (44 mg, 1,105 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu apă în acetonitril de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetic **(431c)** (15 mg, 16% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,3

Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 423 (M+1), (ES-): 422 (M-1).

Schema 432 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (432c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (432a)

Compusul **432a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(411a)** (352 mg, 0,948 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (249 mg, 0,948 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (150 mg, 0,632 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmoli) în DCM (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1), apoi hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:1)] 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(432a)** (309 mg) sub forma unei gume brun deschis; MS (ES+): 613,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (432b)

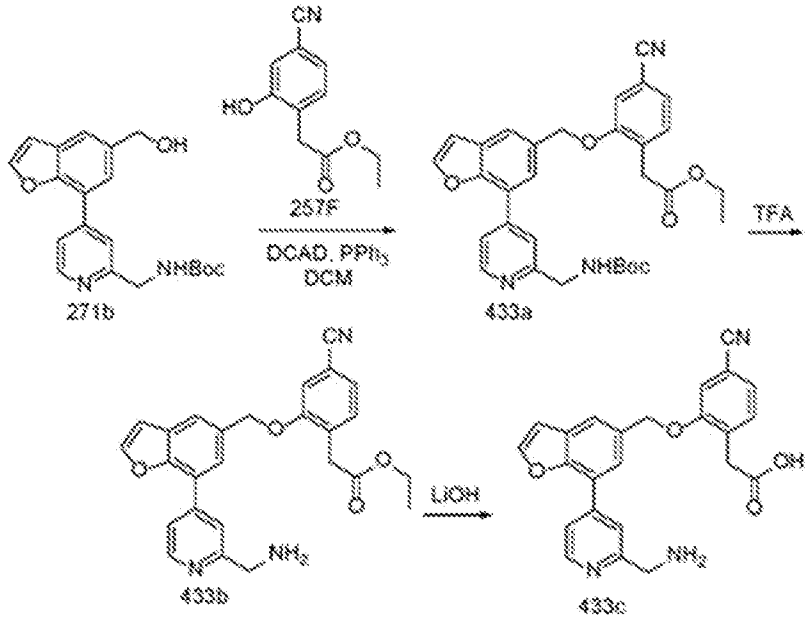
Compusul **432b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(432a)** (290 mg, 0,491 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,729 mL, 9,82 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(432b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 491,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (432c)

Compusul **432c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(432b)** (0,491 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,168 g, 3,93 mmoli) în apă (10 mL) și agitând timp de 21 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic

(432c) (45 mg, 17%) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,20; MS (ES+): 463,10 (M+1); MS (ES-): 461,15 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{23}FN_2O_5$.HCl.2,25H_2O: C, 57,89; H, 5,32; N, 5,19; Cl, 6,57; Găsit: C, 57,81; H, 5,27; N, 5,07; Cl, 6,30.

Schema 433 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (433c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (433a)

Compusul **433a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(271b)** (518 mg, 1,462 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând trifenilfosfină (575 mg, 2,193 mmoli), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetat de etil **(257f)** (300 mg, 1,462 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 805 mg, 2,193 mmoli) în DCM (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(433a)** (332 mg, 42%) sub forma unei gume roz deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,69 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,35 (m, 3H), 7,12 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 542,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (433b)

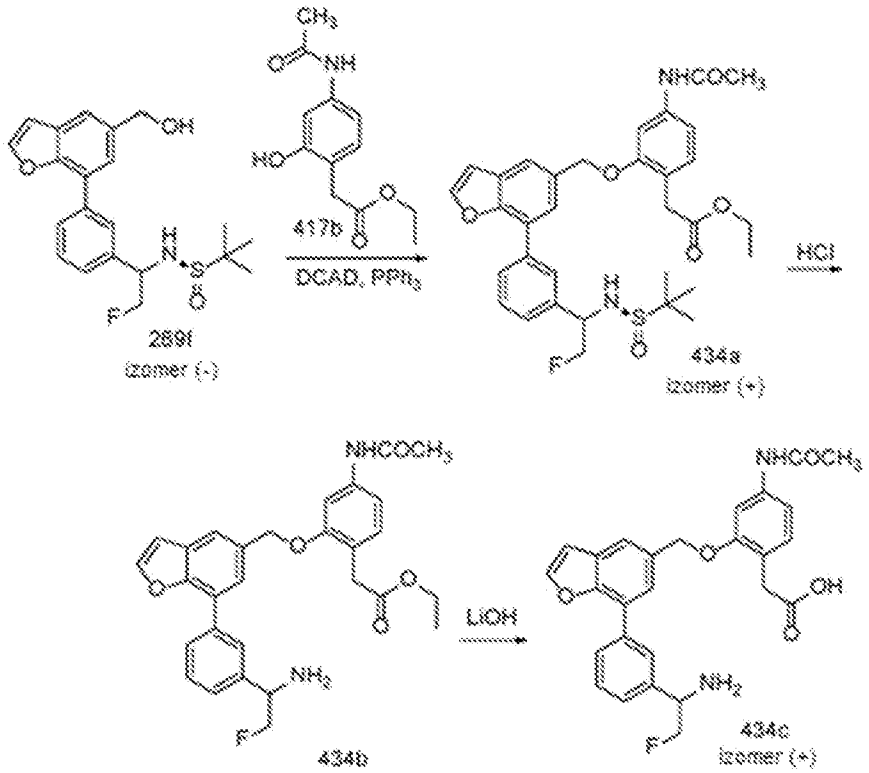
Compusul **433b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(433a)** (110 mg, 0,203 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,302 mL, 4,06 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(433b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 442,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (433c)

Compusul **433c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(433b)** (0,203 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în MeOH/THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,070 g, 1,624 mmoli) în apă (6 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18 eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(433c)**

(51 mg, 61%) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 - 8,77 (m, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 414,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}N_3O_4$.1,75HCl.2,5H_2O: C, 55,19; H, 4,97; N, 8,05; Cl, 11,88; Găsit: C, 54,88; H, 4,67; N, 7,91; Cl, 11,92.

Schema 434 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (434c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil (434a)

Compusul **434a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(269f)** (260 mg, 0,668 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (219 mg, 0,835 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (132 mg, 0,556 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 306 mg, 0,835 mmoli) în DCM (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 25 g, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1), apoi hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:1)] 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(434a)** (150 mg, 44%) sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,06 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,04 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,79 - 4,47 (m, 3H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -216,97; MS (ES+): 609,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +1,9 (c = 0,21, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (434b)

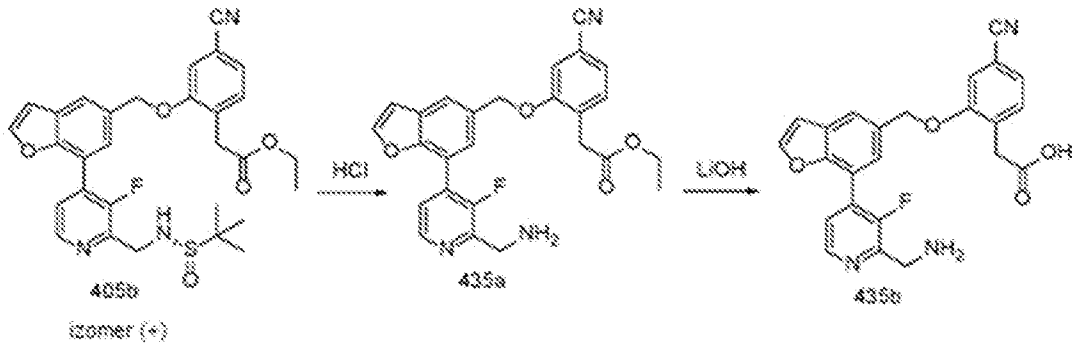
Compusul **434b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 405 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(434a)** (140 mg, 0,230 mmoli) în THF (7 mL) utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,230 mL, 0,690 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat după

prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(434b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 505,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (434c)

Compusul **434c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(434b)** (0,23 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în MeOH /THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,079 g, 1,840 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(434c)** (38 mg, 35%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,89 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,97 - 4,66 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,45; MS (ES+): 477,15 (M+1); MS (ES-): 475,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{25}FN_2O_5$.HCl.2,25H_2O: C, 58,59; H, 5,55; N, 5,06; Cl, 6,41; Găsit: C, 58,54; H, 5,51; N, 5,01; Cl, 6,58; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +11,11 (c = 0,27, MeOH).

Schema 435 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



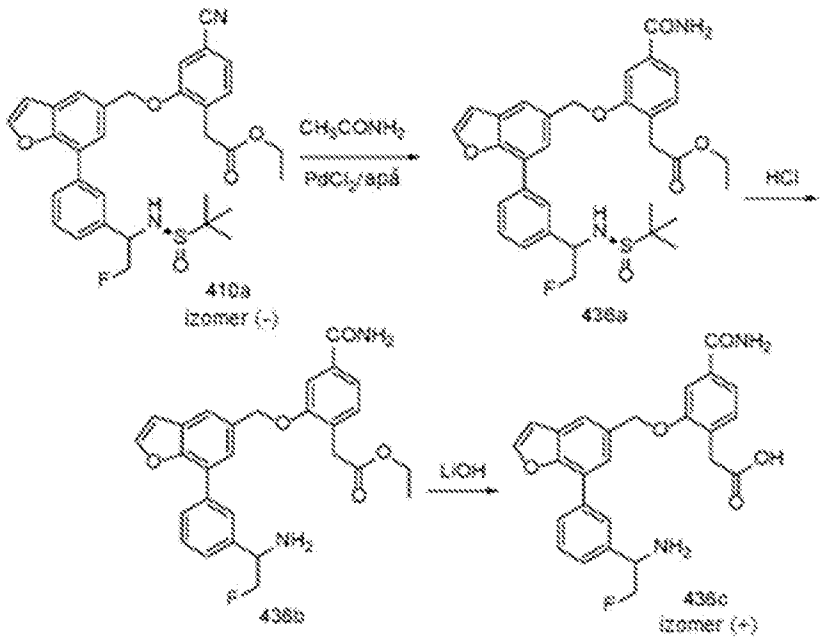
Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (435b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (435a)

La o soluție de 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(405b)** (215 mg, 0,381 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,381 mL, 1,144 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 5 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(435a)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 460,20 (M+1). Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (435b)

Compusul **435b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(435a)** (0,381 mmoli, din etapa 1 de mai sus) în THF/MeOH (8 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,131 g, 3,05 mmoli) în apă (12 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu (1:0 la 0:1) MeCN în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(435b)** (112 mg, 68%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 - 8,49 (m, 3H), 8,13 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,40; MS (ES+): 432,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{18}FN_3O_4$.1, 5 HCl.2,0H_2O: C, 55,21; H, 4,54; N, 8,05; Cl, 10,18; Găsit: C, 54,97; H, 4,33; N, 7,93; Cl, 10,32.

Schema 436 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (436c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (436a)

Compusul **436a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(410a)** (200 mg, 0,347 mmoli) în THF (9 mL) și apă (0,8 mL), utilizând acetamidă (123 mg, 2,081 mmoli), clorură de paladiu(II) (19 mg, 0,104 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu 9:1 EtOAc/MeOH în hexani de la 0 la 50%) 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(436a)** (73 mg, 35%) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,80 - 4,43 (m, 3H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,01; MS (ES+): 595,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (436b)

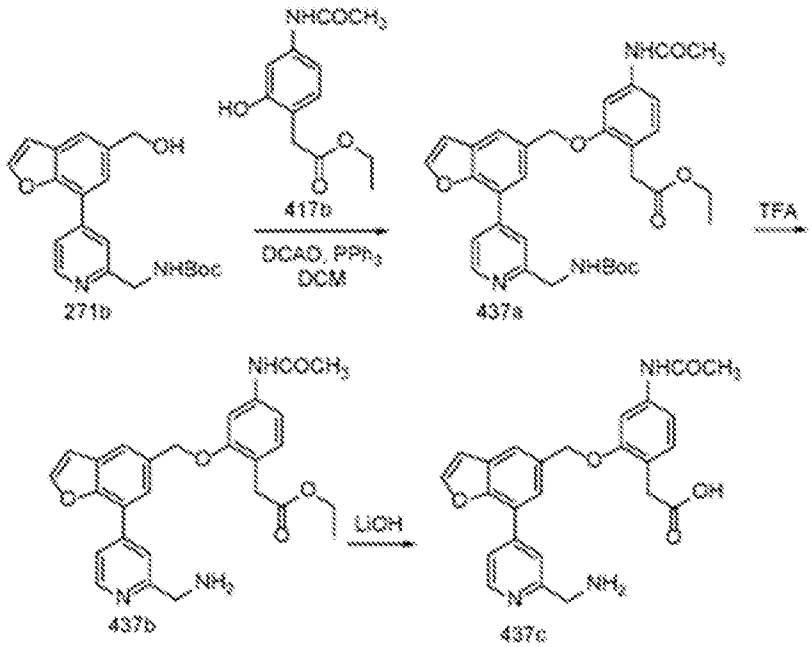
La o soluție de 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(436a)** (65 mg, 0,109 mmoli) în THF (4 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,109 mL, 0,328 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(436b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 491,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (436c)

Compusul **436c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(436b)** (0,109 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (37 mg, 0,872 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C18, 100 g, eluând cu (1:0 la 0:1) MeCN în H_2O conținând HCl 0,1%) acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(436c)** (18 mg, 36%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,88 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 7,45 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J =

2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,97 - 4,68 (m, 3H), 3,65 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,61; MS (ES+): 463,15 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +7,75 (c = 0,155, MeOH).

Schema 437 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (437c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (437a)

Compusul **437a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil (**271b**) (269 mg, 0,759 mmoli) în DCM (9 mL) utilizând trifenilfosfină (249 mg, 0,948 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (150 mg, 0,632 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmoli) în DCM (9 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(437a)** (178 mg, 49%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,63 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,16 - 7,02 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 574,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (437b)

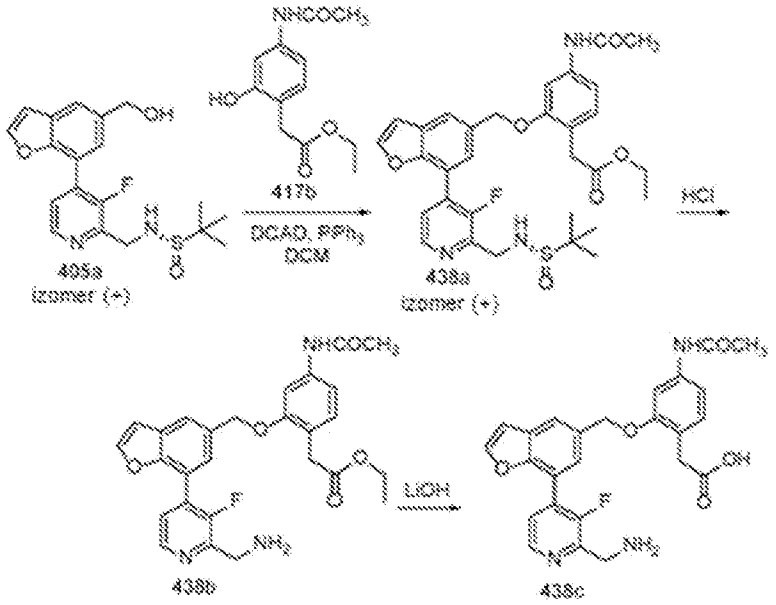
Compusul **437b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(437a)** (165 mg, 0,288 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,427 mL, 5,75 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(437b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 474,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (437c)

Compusul **437c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(437b)** (0,288 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (99 mg, 2,304 mmoli) în apă (6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**437c**) (61 mg, 48%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H),

7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 444,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}N_3O_5 .2HCl.3H_2O$: C, 52,45; H, 5,46; N, 7,34; Cl, 12,39; Găsit: C, 52,43; H, 5,44; N, 7,23; Cl, 12,18.

Schema 438 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (438c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (438a)

Compusul **438a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(405a)** (286 mg, 0,759 mmoli) în DCM (9 mL)/THF (3,5 mL) utilizând trifenilfosfină (249 mg, 0,948 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil **(417b)** (150 mg, 0,632 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmoli) în DCM (9 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu un amestec 9:1 de acetat de etil și metanol în hexani (1:0 la 0:1)] 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(438a)** (85 mg, 23%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 3H), 5,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,43 - 4,38 (m, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-127,79; MS (ES+): 596,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +36,67 (c = 0,24, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (438b)

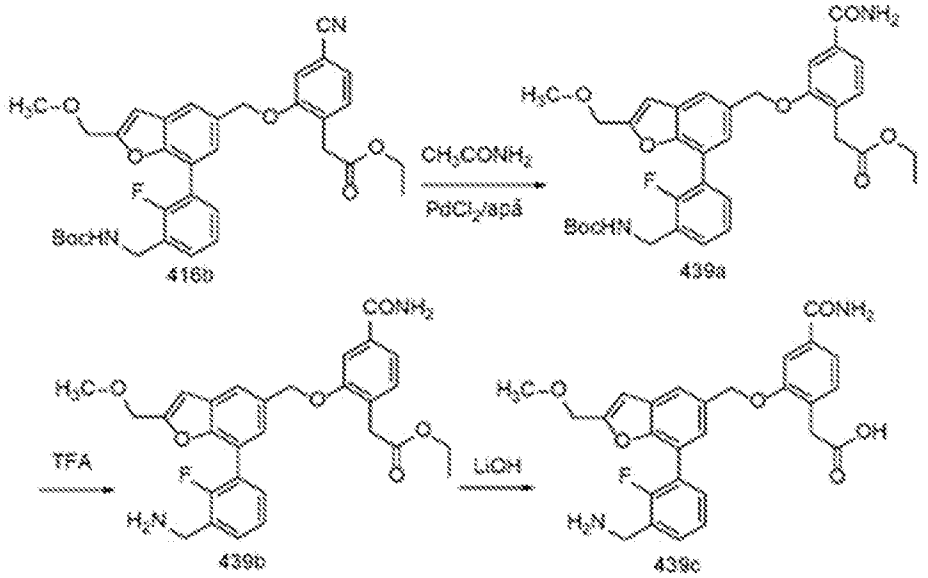
La o soluție de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(438a)** (80 mg, 0,134 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,134 mL, 0,403 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(438b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 492,10 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (438c)

Compusul **438c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(438b)** (0,134 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în MeOH/THF (4 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (46 mg, 1,072 mmoli) în apă (4 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, 100 g, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-

((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(438c)** (72 mg, 94%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,49 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,00 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,46 - 4,26 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-128,15; MS (ES+): 464,15 (M+1); MS (ES-): 462,15 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FN_3O_5$.1,5HCl.3H_2O: C, 52,48; H, 5,20; N, 7,34; Cl, 9,29; Găsit: C, 52,56; H, 5,02; N, 7,31; Cl, 8,98.

Schema 439 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (439c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (439a)

Compusul **439a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 238 din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416b)** (300 mg, 0,498 mmoli) în THF (9 mL) și apă (0,8 mL), utilizând acetamidă (176 mg, 2,99 mmoli), clorură de paladiu(II) (27 mg, 0,149 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 9:1 EtOAc/MeOH în hexani de la 0 la 60%) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(439a)** (214 mg, 69%) sub forma unui ulei ceros albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55-7,25 (m, 8H), 7,00 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,72.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil (439b)

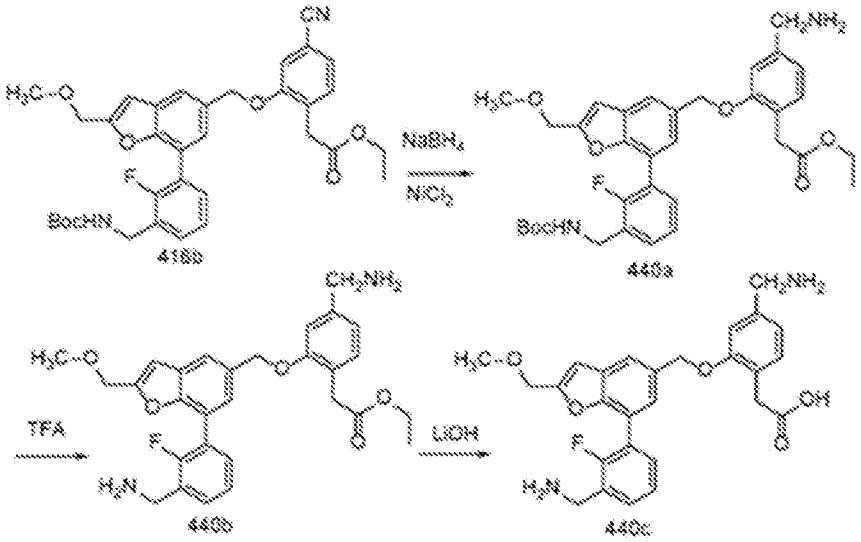
Compusul **439b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(439a)** (180 mg, 0,290 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,431 mL, 5,80 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(439b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 521,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic (439c)

Compusul **439c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetat de etil **(439b)** (0,29 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,099 g, 2,320 mmoli) în apă (6 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-

(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetic **(439c)** (80 mg, 56%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); MS (ES+): 493,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{25}FN_2O_6$.HCl.3H_2O: C, 55,62; H, 5,53; N, 4,81; Cl, 6,08; Găsit: C, 55,89; H, 5,15; N, 4,72; Cl, 6,15.

Schema 440 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (440c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (440a)

Compusul **440a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(416b)** (400 mg, 0,664 mmoli) în metanol (20 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (39 mg, 0,166 mmoli) și borohidrură de sodiu (151 mg, 3,98 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,143 mL, 1,327 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(440a)** (166 mg) sub forma unei gume incolore; MS (ES+): 607,30 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (440b)

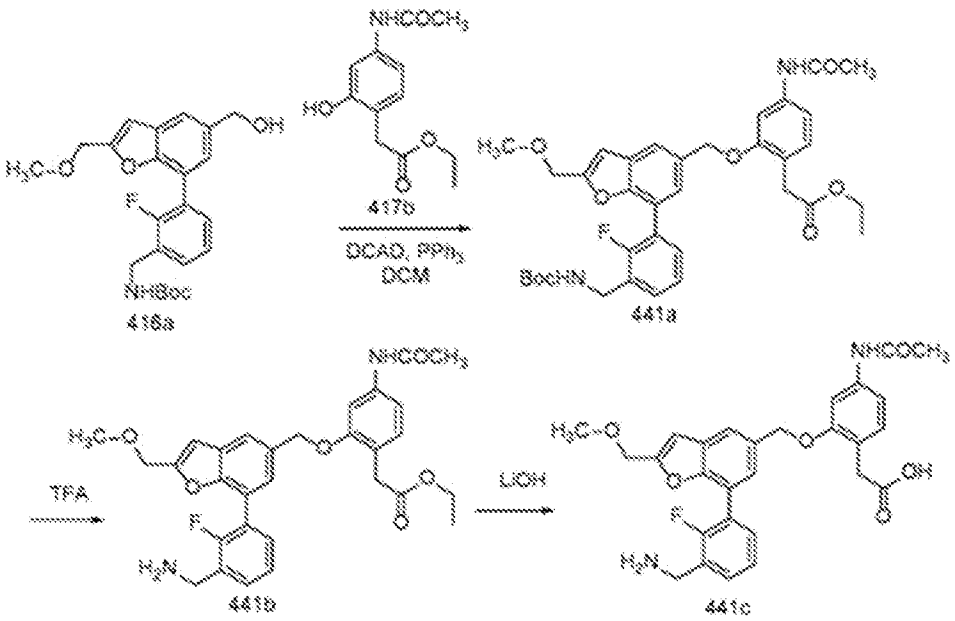
Compusul **440b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(440a)** (150 mg, 0,247 mmoli) în DCM (12 mL) utilizând TFA (0,367 mL, 4,94 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(440b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 507,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (440c)

Compusul **440c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(440b)** (0,247 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (85 mg, 1,976 mmoli) în apă (6 mL) agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(440c)** (88 mg, 75%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 6H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,70; MS (ES+): 479,20 (M+1); MS

(ES-): 477,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{27}FN_2O_5.2HCl.2,5H_2O$: C, 54,37; H, 5,75; N, 4,70; Cl, 11,89; Găsit: C, 54,24; H, 5,70; N, 4,76; Cl, 11,94.

Schema 441 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (441c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (441a)

Compusul **441a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(416a)** (360 mg, 0,867 mmoli) în DCM (9 mL) / THF (3,5 mL) utilizând trifenilfosfină (257 mg, 0,980 mmoli), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetat de etil (**417b**) (155 mg, 0,653 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 360 mg, 0,980 mmoli) în DCM (9 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu amestec 9:1 acetat de etil/metanol 0 la 50% în hexani) 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(441a)** (195 mg, 47%) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,27 (m, 6H), 7,10 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 657,25 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (441b)

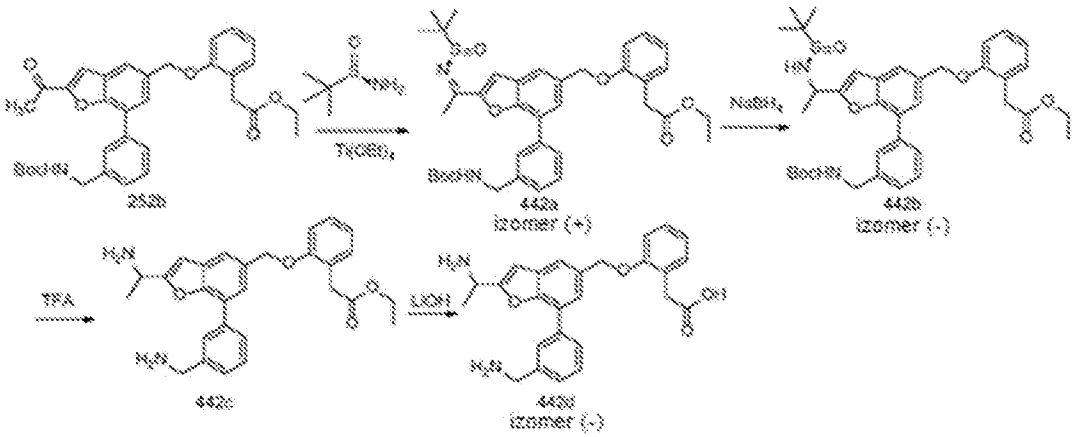
Compusul **441b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(441a)** (100 mg, 0,158 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,234 mL, 3,15 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(441b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 535,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (441c)

Compusul **441c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(441b)** (0,158 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF / metanol (4 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (54 mg, 1,264 mmoli) în apă (4 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 17,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(441c)** (72 mg, 90%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,79 (d, J

= 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,48; MS (ES+): 507,20 (M+1); MS (ES-): 505,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{27}FN_2O_6$.HCl.2,5H_2O: C, 57,19; H, 5,66; N, 4,76; Cl, 6,03; Găsit: C, 57,04; H, 5,22; N, 4,71; Cl, 5,89.

Schema 442 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (442d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((terț-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil (442a)

Compusul **442a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252b)** (500 mg, 0,897 mmoli) și (R)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (137 mg, 1,121 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) utilizând tetraetoxititan (0,376 mL, 1,793 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de (1:0 la 2:1)] (+)-(R,Z)-etil 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((terț-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(442a)** (391 mg, 66%) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 - 7,78 (m, 4H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +48,00 (c = 0,3, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (442b)

Compusul **442b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((*terț*-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil **(442a)** (350 mg, 0,530 mmoli) în tetrahidrofuran (12 mL) utilizând borohidrură de sodiu (41 mg, 1,059 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 10 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(442b)** (215 mg, 61%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 5,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,67 - 4,45 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 685,20 (M+Na); Rotație optică $[\alpha]_D$ =-26,67 (c = 0,06, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (442c)

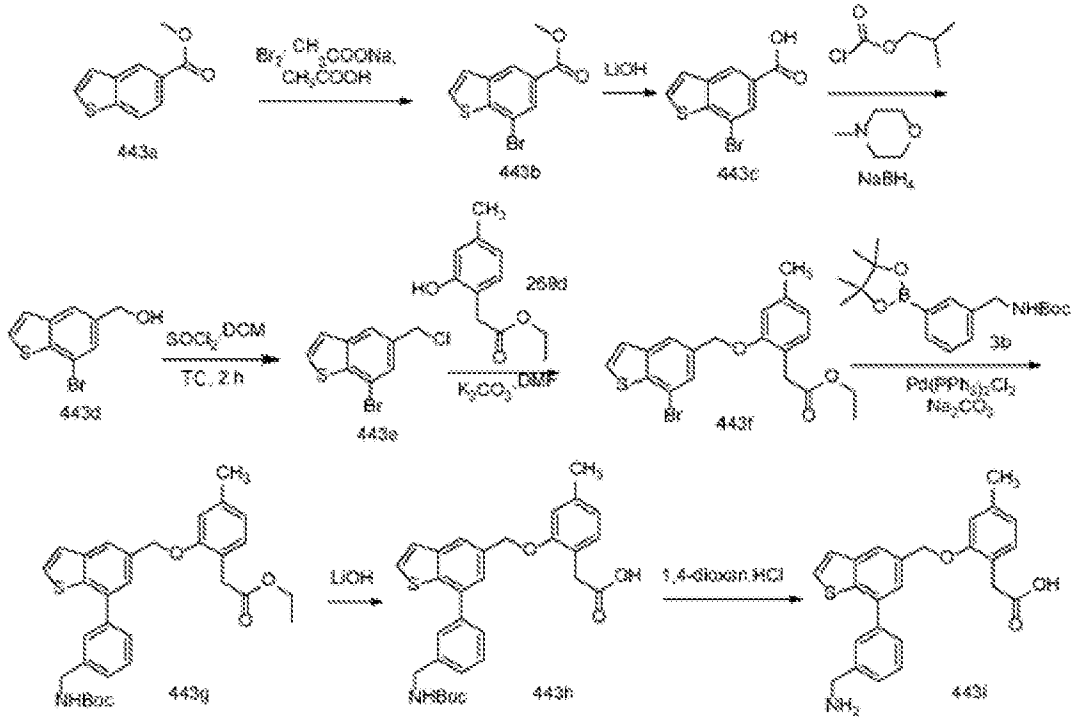
Compusul **442c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(442b)** (200 mg, 0,302 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,448 mL, 6,03 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((2-(1-

aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(442c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 459,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (442d)

Compusul **442d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(442c)** (0,302 mmoli, din etapa 3 de mai sus) în MeOH/THF (6 mL; 1:1) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,103 g, 2,416 mmoli) în apă (6 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, 100 g, eluând cu acetonitril în H_2O conținând HCl 0,1% (1:0 la 0:1)] acid (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(442d)** (40 mg, 31%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 - 8,70 (m, 3H), 8,52 (s, 3H), 8,27 - 8,11 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,82 - 4,65 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+): 431,10 (M+1); MS (ES-): 429,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{26}N_2O_4$.HCl.0,5CF_3COOH.3,0H_2O: C, 56,10; H, 5,84; N, 4,85; Cl, 6,13; Găsit: C, 56,22; H, 5,89; N, 4,61; Cl, 6,09; HPLC chirală 89,06% ee; [Metodă: etanol/heptan 90:10 [0,1% DEA în heptan: 0,1% DEA în etanol], Temperatură: 15 °C, detecție UV: = 242 nM; debit: 1mL/min; timp de rulare: 70 min; Compusul **(452d)** (R_t = 45,273 min, 5,47%) Compusul **(442d)** (R_t = 51,833 min; 94,53%)]; Rotație optică $[\alpha]_D$ = -8,0 (c = 0,05, MeOH).

Schema 443 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (443i)

Etapa 1: Prepararea de 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilat de metil (443b)

La o soluție agitată de benzo[b]tiofen-5-carboxilat de metil **(443a)** (1,00 g, 5,20 mmoli) în AcOH (20,0 mL) s-a adăugat la temperatura camerei acetat de sodiu (1,70 g, 20,71 mmoli), Br_2 (1,66 g, 10,38 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a turnat în apă (100 mL) și s-a extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Stratul organic combinat s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat pe Na_2SO_4 și s-a concentrat pentru a da produsul brut, care s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 1% EtOAc în *n*-heptan) pentru a da 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilat de metil **(443b)** (0,80 g, 57%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilic (443c)

Compusul **443c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilat de metil **(443b)** (2,20 g, 8,11 mmoli) în THF/MeOH (6,6 mL fiecare) utilizând o soluție de LiOH (0,680 g, 16,20 mmoli) în apă (6,6 mL). Aceasta a dat după prelucrare acid 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilic **(443c)** (2,00 g, 96%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 3: Prepararea de (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol (443d)

Compusul **443d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilic **(443c)** (2,00 g, 7,77 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,868 g, 8,55 mmoli) în THF (20 mL), cloroformiat de izobutil (1,168 g, 8,55 mmoli) și $NaBH_4$ (0,441 g, 11,65 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 2-4% în n-heptan) (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol **(443d)** (1,10 g, 58%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Etapa 4: Prepararea de 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofen (443e)

Compusul **443e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 257 din (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol **(443d)** (3,0 g, 12,34 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând $SOCl_2$ (2,93 g, 24,62 mmoli), DMF (0,5 mL) și agitând reacția la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 1-2% în n-heptan) 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofen **(443e)** (2,90 g, 90%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 1H), 4,98 (s, 2H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (443f)

Compusul **443f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofen **(443e)** (1,0 g, 3,82 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (1,85 g, 9,55 mmoli) în DMF (20 mL) utilizând K_2CO_3 (0,792 g, 5,73 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 24h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 1-3% în *n*-heptan) 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(443f)** (1,14 g, 71%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,84 - 7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 2H), 5,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (443g)

Compusul **443g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(443f)** (1,0 g, 2,38 mmoli) în acetonitril (25 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,18 g, 3,57 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,167 g, 0,237 mmoli) și o soluție de Na_2CO_3 (0,756 g, 7,14 mmoli) în apă (8 mL) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 2 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 1-3% în *n*-heptan) 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(443g)** (1,0 g, 77%) sub forma unui semisolid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 5H), 7,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

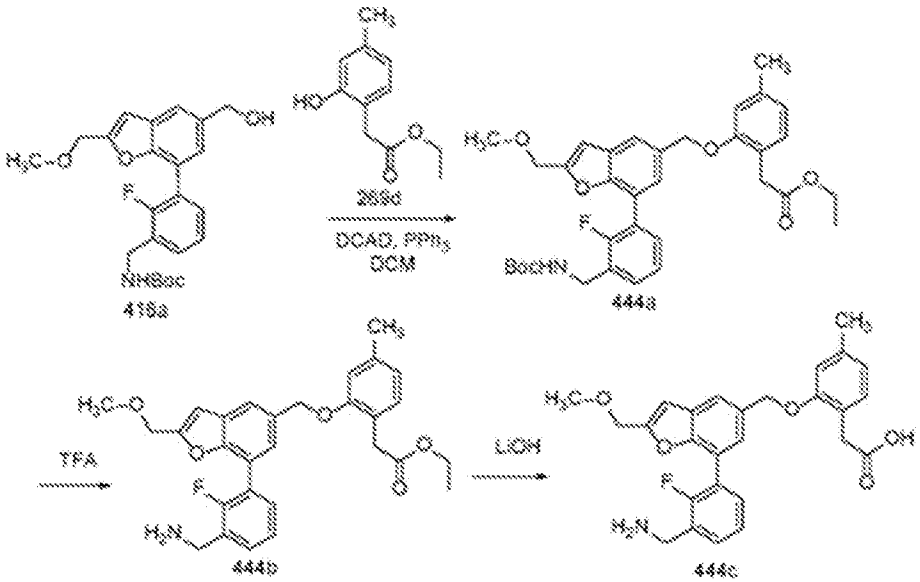
Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (443h)

Compusul **443h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(443g)** (0,9 g, 1,64 mmoli) în MeOH /THF (4,5 mL, 1:1 fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,173 g, 4,12 mmoli) în apă (4,5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(443h)** (0,7 g, 82%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,31 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (443i)

Compusul **443i** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din acid 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(443h)** (0,7 g, 1,35 mmoli) în 1,4-dioxan (35 mL) utilizând o soluție de 1,4-dioxan.HCl (28%, 3,5 mL) și agitând timp de 4 h la temperatura camerei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(443i)** (22 mg) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ES+): 418,10 (M+1); MS (ES-): 416,10 (M-1).

Schema 444 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (444c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (444a)

Compusul **444a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(416a)** (513 mg, 1,236 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (405 mg, 1,545 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (200 mg, 1,03 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 567 mg, 1,545 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 3:1 la 1:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(444a)** (413 mg, 68%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,27 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,01; MS (ES+): 614,20 (M+Na).

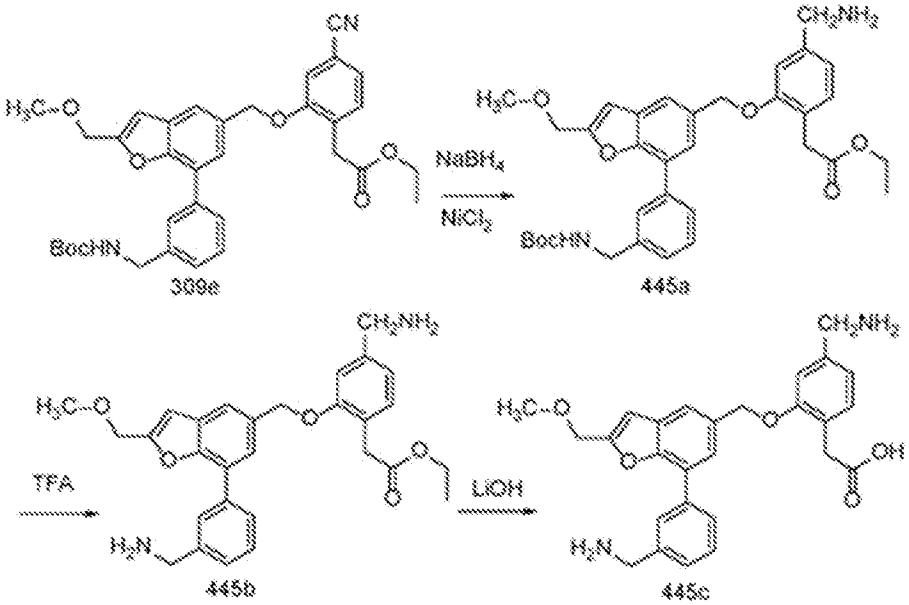
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (444b)

Compusul **444b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(444a)** (395 mg, 0,668 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând TFA (0,992 mL, 13,35 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(444b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 492,20 (M + 1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (444c)

Compusul **444c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(444b)** (0,668 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF / metanol (10 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,229 g, 5,34 mmoli) în apă (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 14 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(444c)** (165 mg, 53%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 3H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,74 - 6,70 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,73; MS (ES+): 464,20 (M+1); MS (ES-): 462,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{26}FNO_5$.HCl.H_2O: C, 62,61; H, 5,64; N, 2,70; Cl, 6,84; Găsit: C, 62,31; H, 5,53; N, 2,86; Cl, 7,08.

Schema 445 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (445c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (445a)

Compusul **445a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(309e)** (300 mg, 0,513 mmoli) în metanol (15 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (31 mg, 0,128 mmoli) și borohidrură de sodiu (116 mg, 3,08 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,111 mL, 1,026 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(445a)** (117 mg); MS (ES+): 589,30 (M+1).

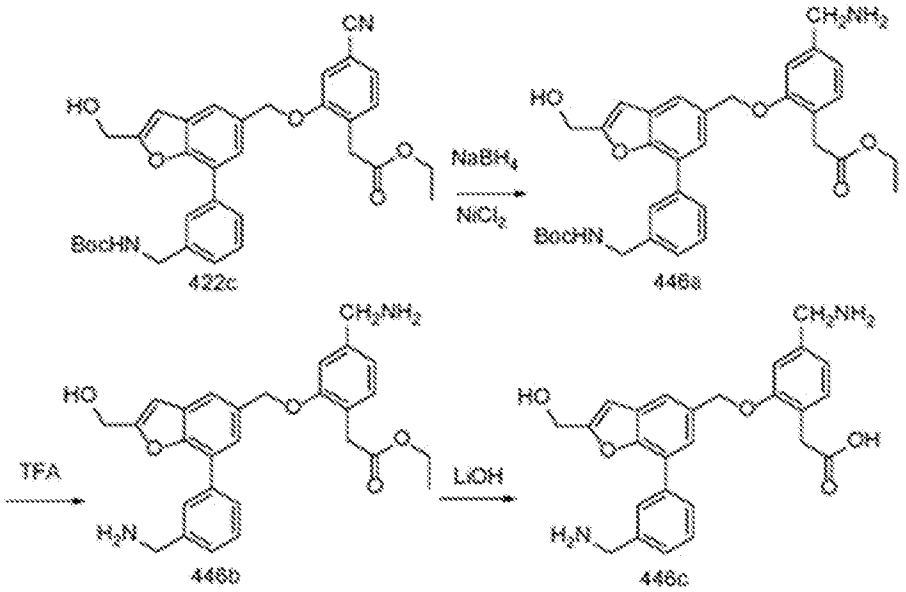
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (445b)

Compusul **445b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(445a)** (110 mg, 0,187 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,278 mL, 3,74 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(445b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 489,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (445c)

Compusul **445c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(445b)** (0,187 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,064 g, 1,496 mmoli) în apă (6 mL), agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(445c)** (53 mg, 24% pentru trei etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 6H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 461,20 (M+1); MS (ES-): 460,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{28}N_2O_5$.2,0HCl.2,6H_2O: C, 55,88; H, 6,11; N, 4,83; Cl, 12,22; Găsit: C, 55,84; H, 5,84; N, 4,79; Cl, 12,00.

Schema 446 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (446c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (446a)

Compusul **446a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(422c)** (320 mg, 0,561 mmoli) în metanol (15 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (33 mg, 0,140 mmoli) și borohidrură de sodiu (127 mg, 3,36 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,111 mL, 1,026 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 19:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(446a)** (84 mg) sub forma unei gume incolore.

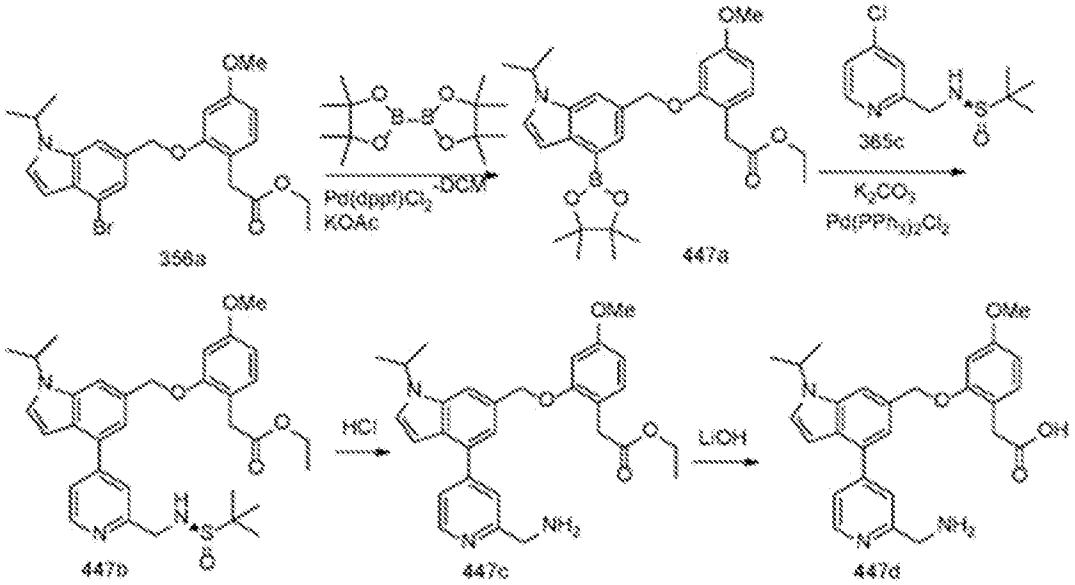
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (446b)

Compusul **446b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(446a)** (80 mg, 0,139 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,207 mL, 2,78 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(446b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (446c)

Compusul **446c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(446b)** (0,139 mmoli, din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,048 g, 1,112 mmoli) în apă (6 mL) agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(446c)** (32 mg, 52%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,44 (s, 6H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 447,10 (M+1); MS (ES-): 445,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{26}N_2O_5$.2HCl.1,5H_2O: C, 57,15; H, 5,72; N, 5,13; Cl, 12,98; Găsit: C, 57,12; H, 5,44; N, 5,13; Cl, 12,74.

Schema 447



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (447d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (447a)

Compusul **447a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (**356a**) (0,85 g, 1,85 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,70 g, 2,77 mmoli), acetat de potasiu (0,54 g, 5,54 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(0,23 g, 0,28 mmoli) în dioxan anhidru (15 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexani de la 0-10%] 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (**447a**) (0,7 g, 75% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 3,1, 0,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,32 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 508,2 (M+1); 530,2 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (447b)

Compusul **447b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447a)** (350 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (204 mg, 0,83 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (73 mg, 0,10 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin

cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447b)** (300 mg, 74% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 592,3 (M+1).

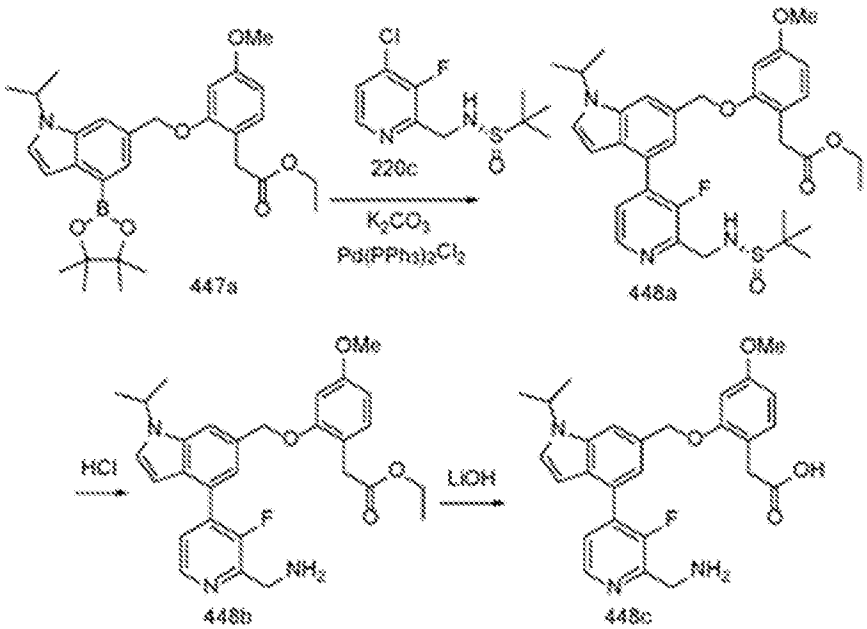
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (447c)

Compusul **447c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447b)** (300 mg, 0,51 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,380 mL, 1,52 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] a dat 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447c)** (170 mg, 69% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (447d)

Compusul **447d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447c)** (170 mg, 0,35 mmoli) în MeOH/THF (4 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (117 mg, 2,79 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(447d)** (105 mg, 66% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 - 6,70 (m, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 460,2 (M+1); MS (ES-): 458,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{29}N_3O_4.H_2O$: C, 67,91; H, 6,54; N, 8,80; Găsit: C, 68,04; H, 6,46; N, 8,80.

Schema 448



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (448c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (448a)

Compusul **448a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(447a)** (350 mg, 0,69 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (219 mg, 0,83 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (73 mg, 0,10 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin

cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(448a)** (300 mg, 71% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 610,3 (M+1); 622,3 (M+Na).

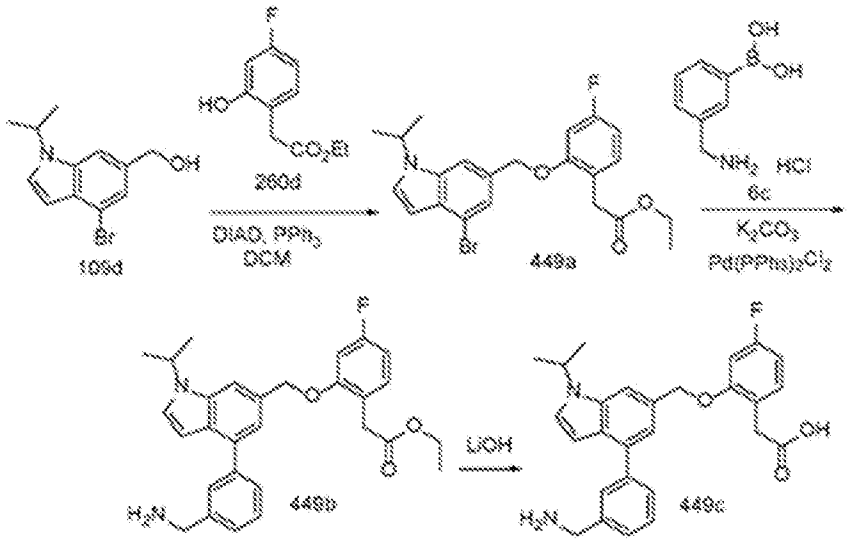
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (448b)

Compusul **448b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(448a)** (300 mg, 0,49 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl (4 M în dioxan; 0,37 mL, 1,48 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] a dat 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(448b)** (240 mg, 96% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 506,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (448c)

Compusul **448c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(448b)** (170 mg, 0,35 mmoli) în MeOH/THF (4 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (159 mg, 3,80 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(448c)** (135 mg, 60% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -130,79; MS (ES+): 478,2 (M+1); MS (ES-): 476,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{28}FN_3O_4 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 66,65; H, 6,01; N, 8,64; Găsit: C, 66,45; H, 5,96; N, 8,57.

Schema 449



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (449c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (449a)

Compusul **449a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (1,56 g, 5,82 mmoli) în THF utilizând trifenilfosfină (1,68 g, 6,40 mmoli), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil (**260d**) (1,27 g, 6,40 mmoli) și DIAD (1,24 mL,

6,40 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc/metanol (9:1) în hexan de la 0-30%] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(449a)** (1 g, 38% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,75 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 449,1 (M+1); MS (ES-): 447,0 (M-1).

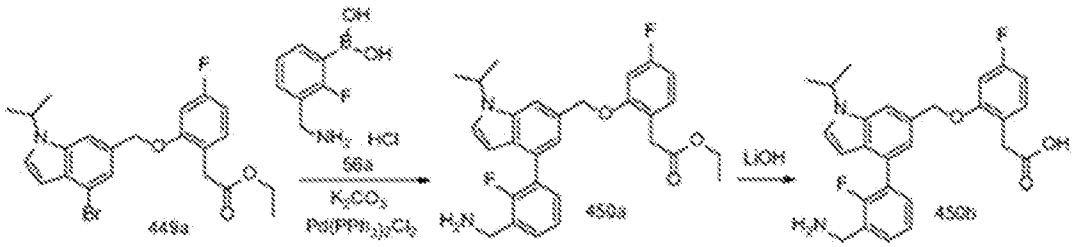
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (449b)

Compusul **449b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (**449a**) (150 mg, 0,34 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (82 mg, 0,44 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (35,2 mg, 0,05 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (139 mg, 1,00 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(449b)** (110 mg, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 475,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (449c)

Compusul **449c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(449b)** (110 mg, 0,23 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (78 mg, 1,85 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(449c)** (70 mg, 68% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,66 - 6,55 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,81 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-115,20; MS (ES-): 445,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{27}FN_2O_3$,0,5H_2O: C, 71,19; H, 6,20; N, 6,15; Găsit: C, 71,04; H, 6,29; N, 6,12.

Schema 450



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (450b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (450a)

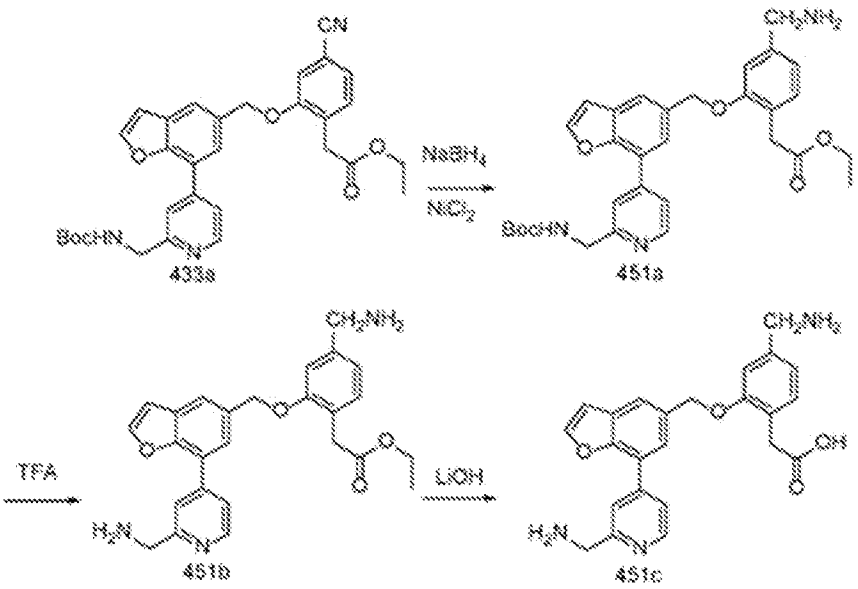
Compusul **450a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (**449a**) (150 mg, 0,34 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (89 mg, 0,44 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (35 mg, 0,05 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (139 mg, 1,00 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(450a)** (130 mg, 79% randament) sub forma unui sirop galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,37 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m,

2H), 7,10 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,31 - 6,26 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,71, 122,60; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (450b)

Compusul **450b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(450a)** (130 mg, 0,26 mmoli) în MeOH (4 mL), THF (4 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (89 mg, 2,11 mmoli) în apă (1 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil- 1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(450b)** (105 mg, 86% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,30-7,16 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -113,77, 121,06; MS (ES+): 465,2 (M+1); MS (ES-): 463,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{26}F_2N_2O_3$,0,25H_2O: C, 69,14; H, 5,70; N, 5,97; Găsit: C, 69,33; H, 5,66; N, 5,67.

Schema 451 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (451c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (451a)

Compusul **451a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(433a)** (350 mg, 0,646 mmoli) în metanol (20 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (38 mg, 0,162 mmoli) și borohidrură de sodiu (147 mg, 3,88 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,140 mL, 1,292 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 4:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(451a)** (83 mg) sub forma unei gume incolore.

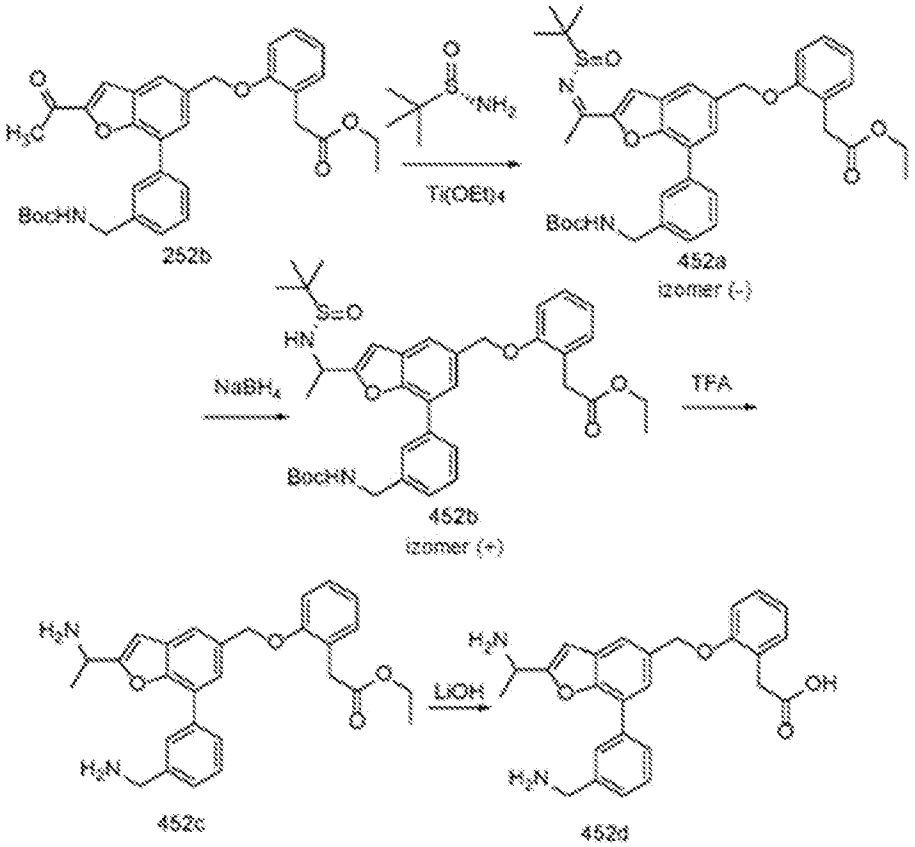
Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (451b)

Compusul **451b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(451a)** (83 mg, 0,152 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,226 mL, 3,04 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 22 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(451b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 446,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (451c)

Compusul **451c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(451b)** (0,068 g, 0,152 mmoli) în THF/MeOH (4 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,052 g, 1,216 mmoli) în apă (4 mL) agitând la temperatura camerei timp de 17 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(451c)** (38 mg, 14% timp de 3 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (2s, 6H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,10 (M+1); MS (ES-): 416,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{23}N_3O_4$.2,75HCl.3H_2O: C, 50,41; H, 5,60; N, 7,35; Cl, 17,05; Găsit: C, 50,07; H, 5,53; N, 7,22; Cl, 17,01.

Schema 452 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (452d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((terț-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S,Z)-etil (452a)

Compusul **452a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 258 din 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(252b)** (500 mg, 0,897 mmoli) și (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (136 mg, 1,121 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) utilizând tetraetoxititan (0,376 mL, 1,793 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((terț-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S,Z)-etil **(452a)** (319 mg, 64%) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 - 7,74 (m, 5H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, J =

7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -45,13 (c = 0,195, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil (452b)

Compusul **452b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 258 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((terț-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-(S,Z)-etil **(452a)** (300 mg, 0,454 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) utilizând borohidrură de sodiu (35 mg, 0,908 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(452b)** (160 mg, 53%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 5,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotație optică $[\alpha]_D$ = + 14,4 (c = 0,125, MeOH).

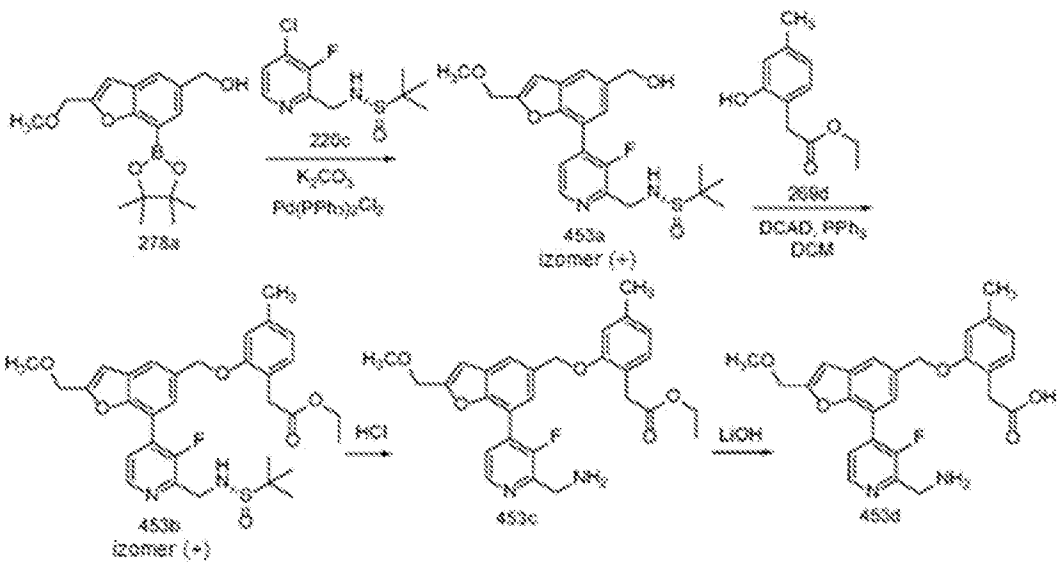
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (452c)

Compusul **452c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(452b)** (150 mg, 0,226 mmoli) în DCM (12 mL) utilizând TFA (0,336 mL, 4,53 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(452c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 459,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (452d)

Compusul **452d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(452c)** (0,226 mmoli, din etapa 3 de mai sus) în MeOH/THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (77 mg, 1,808 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, 100 g, eluând cu MeCN în H_2O conținând HCl 0,1% (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(452d)**(20 mg, 21%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,92 - 8,82 (m, 3H), 8,66 - 8,48 (m, 3H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,86 - 4,61 (m, 1H), 4,27 - 4,06 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,66 (d, *J*= 6,9 Hz, 3H); MS (ES+): 431,20 (M+1); MS (ES-): 429,15 (M-1).

Schema 453 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (453d)

Etapa 1: Prepararea de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (453a)

Compusul **453a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(278a)** (1,5 g, 4,71 mmoli) în dioxan (25 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (1,248 g, 4,71 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,496 g, 0,707 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1,955 g, 14,14 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 18 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:2)] (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(453a)** (517 mg, 26%) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, *J* = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, *J*= 5,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,83 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (dd, *J*= 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,27; MS (ES+): 421,10 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +35,56 (c = 0,045, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil (453b)

Compusul **453b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(453a)** (476 mg, 1,133 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând trifenilfosfină (405 mg, 1,545 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (200 mg, 1,030 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 567 mg, 1,545 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(453b)** (215 mg, 35%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,84 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 128,11; MS (ES+): 597,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +34,78 (c = 0,115, MeOH).

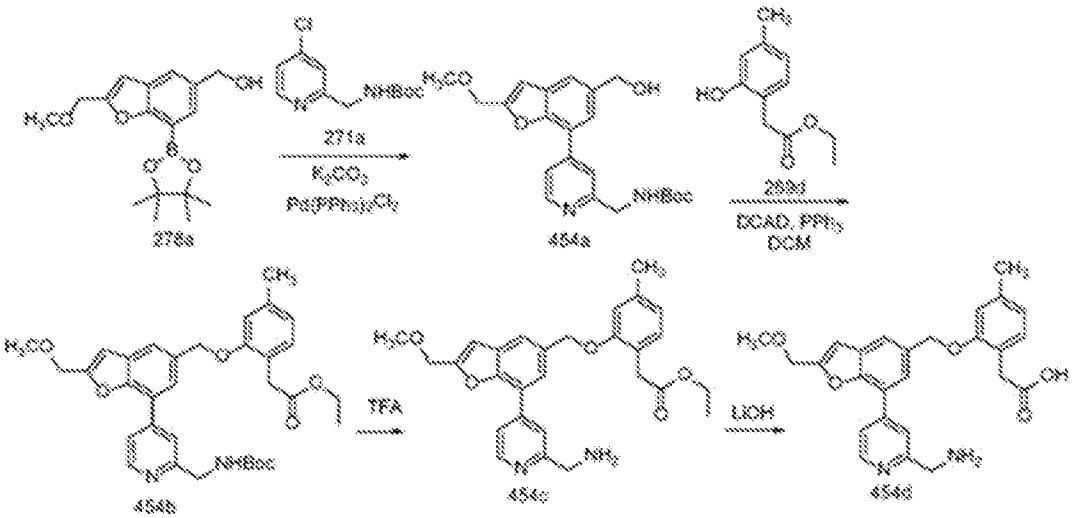
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (453c)

Compusul **453c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(453b)** (205 mg, 0,344 mmoli) în THF (7 mL) utilizând HCl (soluție apoasă 3M; 0,344 mL, 1,031 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 2h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(453c),** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 493,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (453d)

Compusul **453d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(453c)** (0,344 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH (7 mL), THF (7 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (0,118 g, 2,75 mmoli) în apă (7 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C 18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(453d)** (81 mg, 51%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 3H), 7,87 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, *J*= 5,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,08 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,62; MS (ES+): 465,10 (M+1); MS (ES-): 463,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}FN_2O_5 \cdot 1{,}25HCl \cdot 1{,}75H_2O$: C, 57,66; H, 5,54; N, 5,17; Cl, 8,18; Găsit: C, 57,68; H, 5,40; N, 5,12; Cl, 8,19.

Schema 454 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (454d)

Etapa 1: Prepararea de ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil (454a)

Compusul **454a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(278a)** (1241 mg, 3,90 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând ((4-cloropiridin-2-il)metil)carbamat de terț-butil **(271a)** (885 mg, 3,65 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (384 mg, 0,547 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1512 mg, 10,94 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 18 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/metanol (1:0 la 19:1)] ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(454a)** (941 mg) sub forma unei gume brune; MS (ES+): 399,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (454b)

Compusul **454b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(454a)** (900 mg, 2,259 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (889 mg, 3,39 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (570 mg, 2,94 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1244 mg, 3,39 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(454b)** (374 mg, 19% pentru două etape) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,52 (m, 4H), 7,45 (t, *J*= 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (454c)

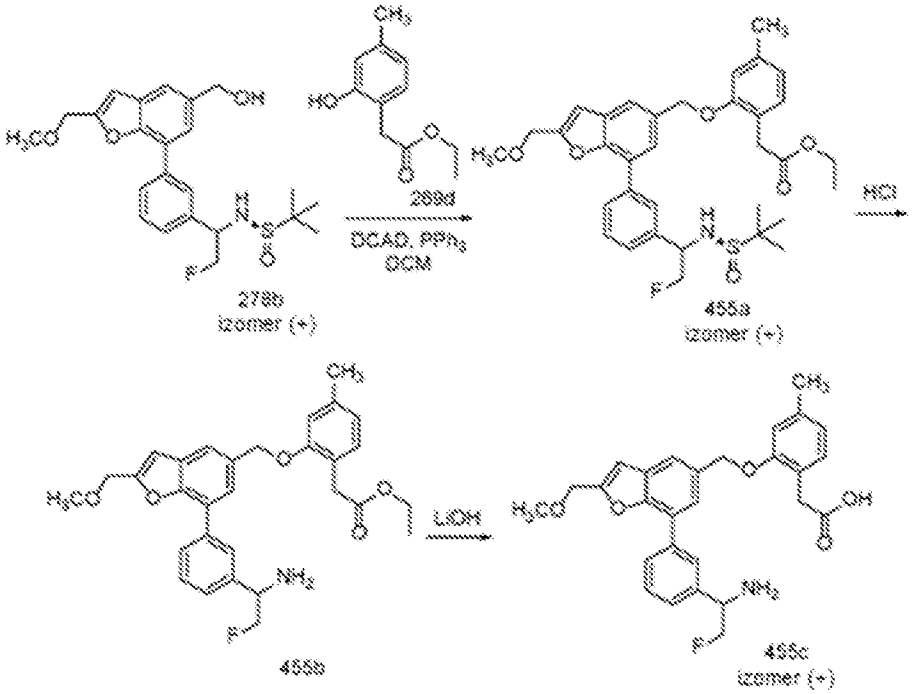
Compusul **454c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(454b)** (360 mg, 0,626 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând TFA (0,931 mL, 12,53 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(454c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 475,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (454d)

Compusul **454d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(454c)**

(0,626 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH (10 mL), THF (10 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (214 mg, 5,01 mmoli) în apă (10 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(454d)** (161 mg, 58%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J*= 5,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, *J*= 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,41 - 4,20 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1); MS (ES-): 445,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{26}N_2O_5$•1,25HCl•1,75H_2O: C, 59,64; H, 5,92; N, 5,35; Cl, 8,46; Găsit: C, 59,67; H, 5,70; N, 5,30; Cl, 8,67.

Schema 455 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (455c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-etil (455a)

Compusul **455a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(278b)** (1,0 g, 2,307 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (0,907 g, 3,46 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetat de etil **(269d)** (0,582 g, 3,00 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,270 g, 3,46 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani (1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-etil **(455a)** (556 mg, 40%) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,09 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,78 - 4,46 (m, 5H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,17; MS (ES+): 632,30 (M+Na); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +4,66 (c = 0,815, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (455b)

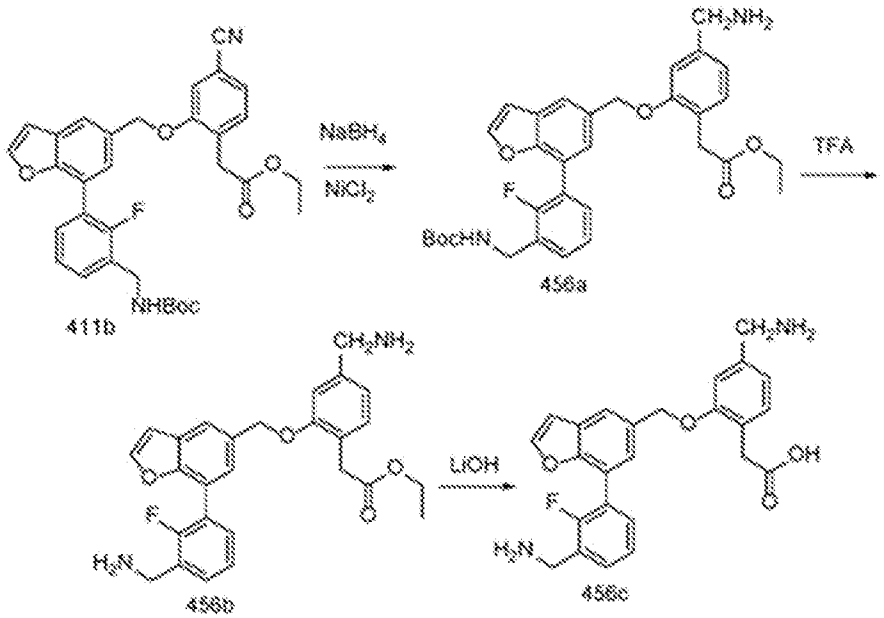
La o soluție agitată de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-etil **(455a)** (470 mg, 0,771 mmoli) în THF (15 mL) s-a adăugat soluție apoasă 3 N de HCl (0,771 mL, 2,312 mmoli) la temperatura camerei și s-a

agitat timp de 3 h. Reacția s-a concentrat în vid la sec pentru a da 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(455b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 506,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (455c)

Compusul **455c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(455b)** (0,771 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (10 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,264 g, 6,17 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(455c)** (168 mg, 57%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,97 (td, *J*= 4,4, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,09 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,99 - 4,72 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,70; MS (ES+): 478,20 (M+1); MS (ES-): 476,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{28}FNO_5$.0,95HCl.1,75H_2O: C, 61,86; H, 6,02; N, 2,58; Cl, 6,19; Găsit: C, 61,91; H, 5,71; N, 2,53; Cl, 6,07; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +14,58 (c = 0,48, MeOH).

Schema 456 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (456c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (456a)

Compusul **456a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-((*terț*-butoxicarbonilamino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(411b)** (310 mg, 0,555 mmoli) în metanol utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (33 mg, 0,139 mmoli) și borohidrură de sodiu (126 mg, 3,33 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,12 mL, 1,110 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 4:1)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(456a)** (141 mg) sub forma unui solid alb; MS (ES+): 563,30 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (456b)

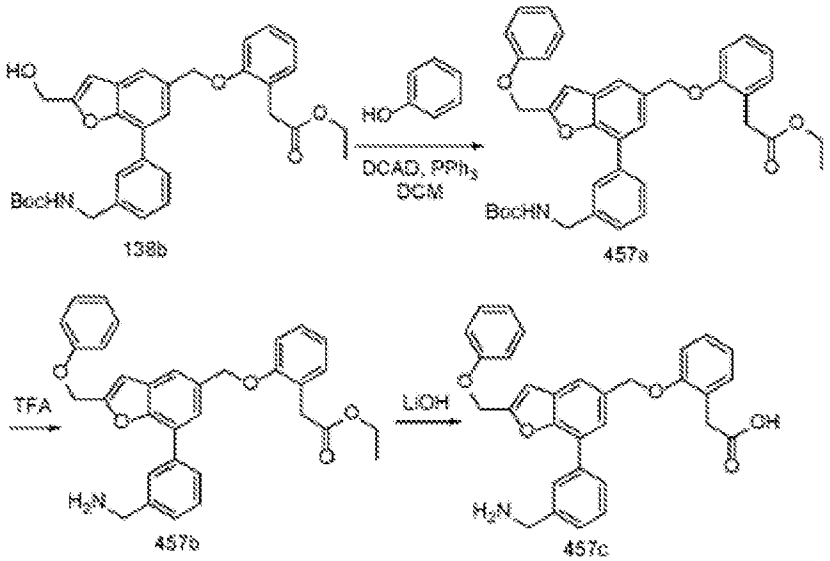
Compusul **456b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(456a)** (135 mg, 0,240 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând TFA (0,356 mL, 4,80 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-(aminometil)-2-

((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(456b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 463,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (456c)

Compusul **456c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(456b)** (0,111 g, 0,240 mmoli) în THF/MeOH (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,082 g, 1,920 mmoli) în apă (5 mL) agitând la temperatura camerei timp de 20 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(456c)** (69 mg, 30% timp de 3 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,50 (s, 3H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 435,10 (M+1); MS (ES-): 433,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}FN_2O_4$.2HCl.1,25H_2O: C, 56,66; H, 5,23; N, 5,29; Cl, 13,38; Găsit: C, 56,69; H, 4,98; N, 5,16; Cl, 12,84.

Schema 457 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (457c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (457a)

Compusul **457a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-(2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(138b)** (300 mg, 0,550 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (216 mg, 0,825 mmoli), fenol (67,3 mg, 0,715 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 303 mg, 0,825 mmoli) în DCM (8 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu acetat de etil în hexani (1:0 la 3:1)] 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(457a)** (202 mg, 59%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 - 7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,19 (m, 5H), 7,13 - 7,05 (m, 4H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (457b)

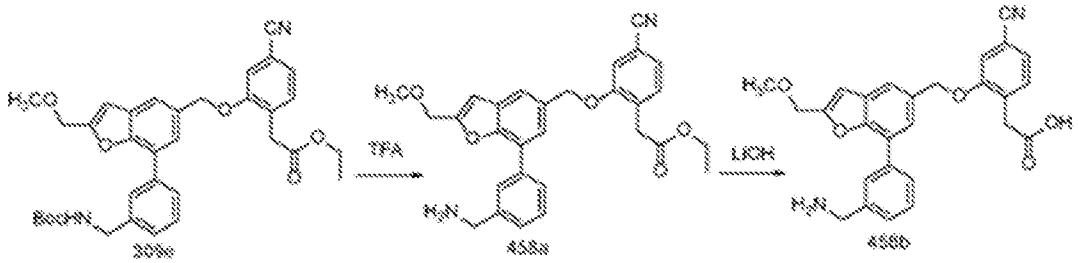
Compusul **457b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(457a)** (190 mg, 0,306 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând TFA (0,454 mL, 6,11 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-

(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(457b)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; MS (ES+): 522,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (457c)

Compusul **457c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(457b)** (0,306 mmoli; din etapa 2 de mai sus) în THF/MeOH (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (105 mg, 2,448 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(457c)** (20 mg, 13%) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,91 (dt, *J*= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 494,15 (M+1); MS (ES-): 492,20 (M-1).

Schema 458 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (458b)

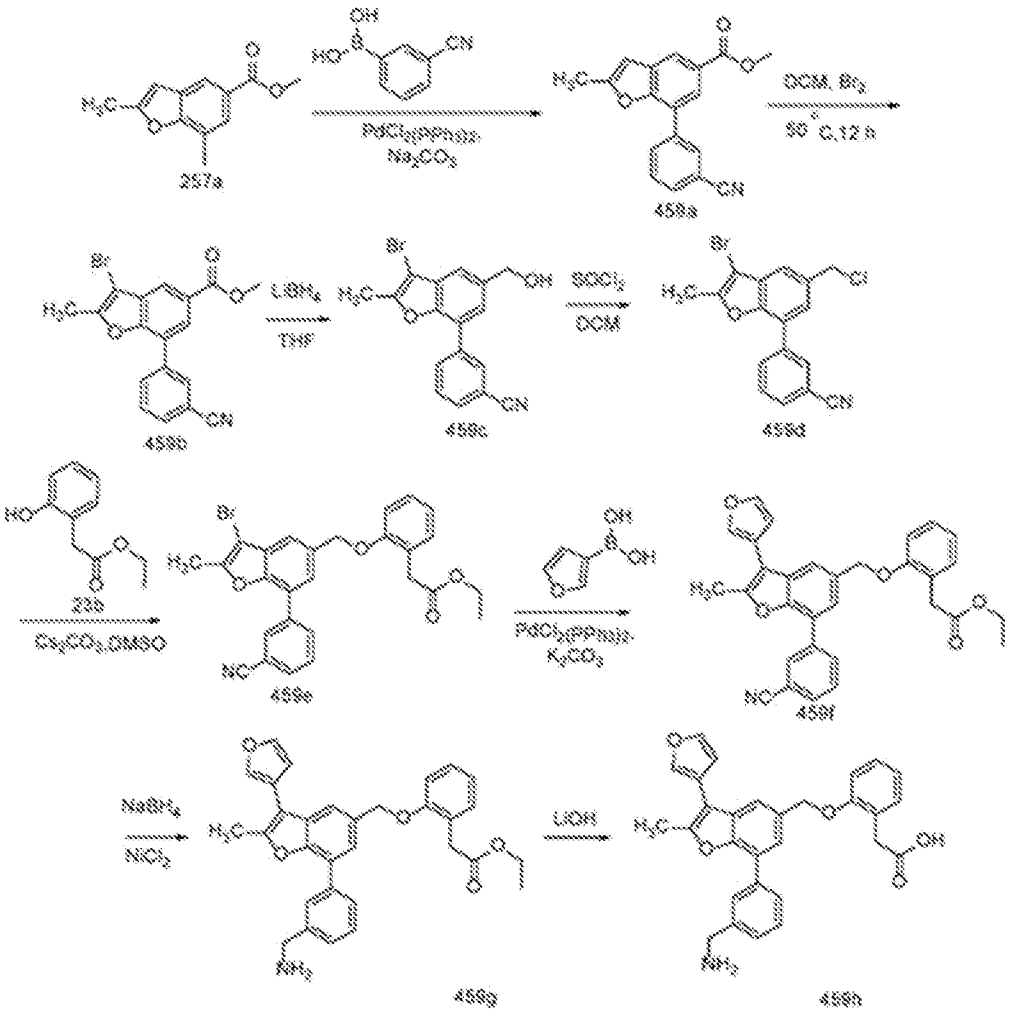
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil (458a)

Compusul **458a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(309e)** (0,250 g, 0,427 mmoli) în DCM (7,5 mL) utilizând TFA (7,5 mL). Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(458a)** (0,1 g, 48%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J*= 12,7, 5,6 Hz, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic (458b)

Compusul **458b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetat de etil **(458a)** (0,1 g, 0,206 mmoli) în THF/MeOH (7,5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (0,0173 g, 0,412 mmoli) în apă (7,5 mL) agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetic **(458b)** (0,015 g, 17%) ca sare de HCl sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

Schema 459 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (459h)

Etapa 1: Prepararea de 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (459a)

Compusul **459a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(257a)** (10 g, 31,63 mmoli) în acetonitril (60 mL) utilizând acid (3-cianofenil)boric (5,57 g, 37,96 mmoli), o soluție de Na_2CO_3 (310,5 g, 94,90 mmoli) în apă (20,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,44 g, 6,32 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 0 la 40% în *n*-heptan) 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(459a)** (6,0 g, 65%) sub forma unui ulei; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 8,04 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 6,91 - 6,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil (459b)

Compusul **459b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 425 din 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(459a)** (1,0 g, 3,43 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând Br_2 (540 mg, 3,43 mmoli) și încălzind la 50 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu acetat de etil 0 la 40% în *n*-heptan) 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(459b)** (1,2 g, 34%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,16 - 8,05 (m, 3H), 7,99 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Etapa 3: Prepararea de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril (459c)

Compusul **459c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 76 din 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilat de metil **(459b)** (1,0 g, 2,70 mmoli) în THF (30 mL) utilizând $LiBH_4$ (0,472 g, 21,60 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu EtOAc 40% în *n*-heptan] 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril **(459c)** (0,6 g, 65%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,23 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 5,37 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J*= 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

Etapa 4: Prepararea de 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril (459d)

Compusul **459d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 257 din 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril **(459c)** (3,2 g, 9,35 mmoli) în DCM (64 mL) utilizând $SOCl_2$ (2,22 g, 18,70 mmoli) și agitând reacția la 0 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 10% în *n*-heptan) 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril **(459d)** (3,2 g, 95%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,26 - 8,16 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (459e)

Compusul **459e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 257 din 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitril **(459d)** (3,2 g, 8,87 mmoli) utilizând 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (1,59 g, 8,87 mmoli) în DMF (32 mL) utilizând Cs_2CO_3 (2,89 g, 8,87 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 12h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu 20% EtOAc în *n*-heptan) 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459e)** (3,2 g, 72%) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dt, *J*= 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J*= 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,96 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (459f)

Compusul **459f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459e)** (504 mg, 1 mmoli) în 1,4-dioxan (20 mL) utilizând acid furan-3-ilboric (168 mg, 1,500 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (415 mg, 3,00 mmoli) în apă (20,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 mg, 0,2 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459f)** (368 mg, 75%) sub forma unei gume galbene; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J*= 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,88 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,94 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Etapa 7: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (459g)

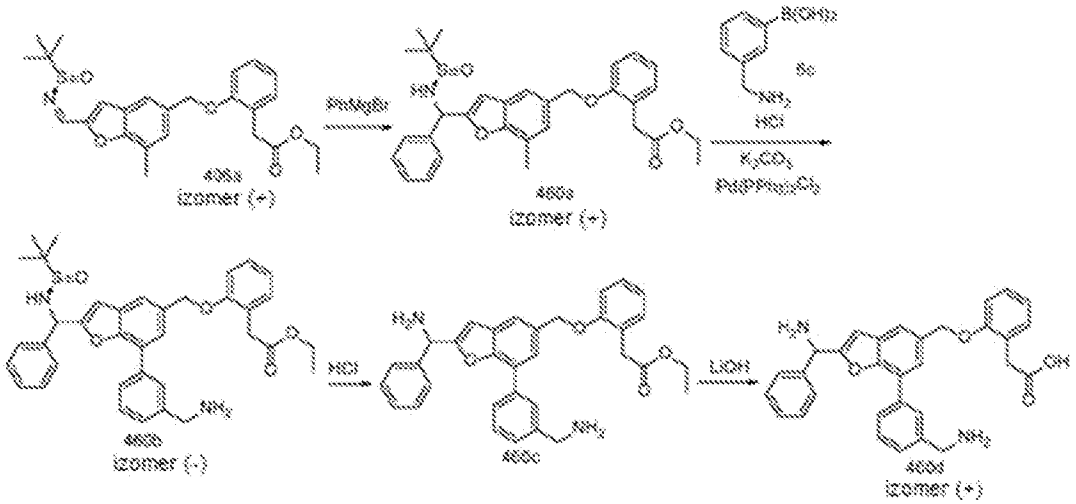
Compusul **459g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 256 din 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459f)** (350 mg, 0,712 mmoli) în metanol (20 mL) utilizând clorură de nichel (II) hexahidrat (42 mg, 0,178 mmoli) și borohidrură de sodiu (162 mg, 4,27 mmoli), utilizând N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamină (0,154 mL, 1,424 mmoli) pentru stingere. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459g)** (31 mg) sub forma unui solid galben deschis; MS (ES+): 496,20 (M+1).

Etapa 8: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (459h)

Compusul **459h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(459g)** (29 mg, 0,059 mmoli) în THF / metanol (3 mL, fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (15 mg, 0,351 mmoli) în apă (3 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 17 h. Aceasta a dat după prelucrare și

purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(459h)** (12 mg, 44%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,89 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (ES+): 468,10 (M+1); MS (ES-): 466,10 (M-1).

Schema 460 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid (+)-2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (460d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil (460a)

La o soluție de 2-(2-((2-(((*terț*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(R,Z)-etil **(406a)** (1,4 g, 2,467 mmoli) în toluen (30 mL) răcită la - 8 °C s-a adăugat bromură de fenil magneziu (2,467 mL, 2,467 mmoli), s-a agitat la - 8 °C timp de 2 h și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei în decursul unei perioade de 14 h. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (60 mL), apă (30 mL) și s-a extras cu acetat de etil (120 mL). Stratul organic s-a spălat cu saramură (60 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 1:1)] pentru a da 2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(460a)** (717 mg, 45%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,10 - 3,89 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 646,10 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +5,52 (c = 0,905, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil (460b)

Compusul **460b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-etil **(460a)** (480 mg, 0,744 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (209 mg, 1,115 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (104 mg, 0,149 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (308 mg, 2,231 mmoli) în apă (2 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu cloroform/metanol (1:0 la 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(460b)** (301 mg, 65%) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J*= 5,6, 1,7 Hz, 3H), 7,47 - 7,18 (m, 7H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,89 (td, *J*= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,78 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 625,30 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = -12,17 (c = 0,115, MeOH).

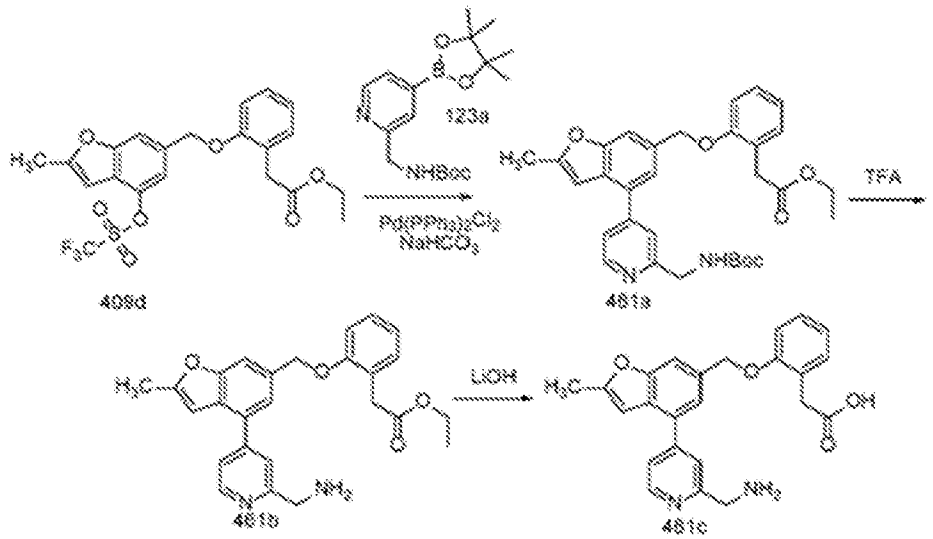
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (460c)

Compusul **460c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 10 a Schemei 257 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (-)-etil **(460b)** (280 mg, 0,448 mmoli) în THF (5 mL) utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,448 mL, 1,344 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(460c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Etapa 4: Prepararea de acid (+)-2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (460d)

Compusul **460d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(460c)** (0,448 mmoli, din etapa 3 de mai sus) în MeOH/THF (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (123 mg, 2,87 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid (+)-2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(460d)** (129 mg, 59%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 3H), 8,66 (s, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 4H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES-): 491,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{31}H_{28}N_2O_4.2HCl.H_2O$: C, 63,81; H, 5,53; N, 4,80; Cl, 12,15; Găsit: C, 63,89; H, 5,29; N, 4,71; Cl, 12,02; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +16,07 (c = 0,56, MeOH).

Schema 461 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (461c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (461a)

Compusul **461a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(409d)** (515 mg, 1,090 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de *terț*-butil **(123a)** (546 mg, 1,635 mmoli), o soluție de bicarbonat de sodiu (275 mg, 3,27 mmoli) în apă (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230 mg, 0,327 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3,5 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare de două ori prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0-5% în DCM), (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0-50% în hexani) 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(461a)** (404 mg, 70% randament) sub forma unui solid gălbui. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H),

5,25 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 531,30 (M+1).

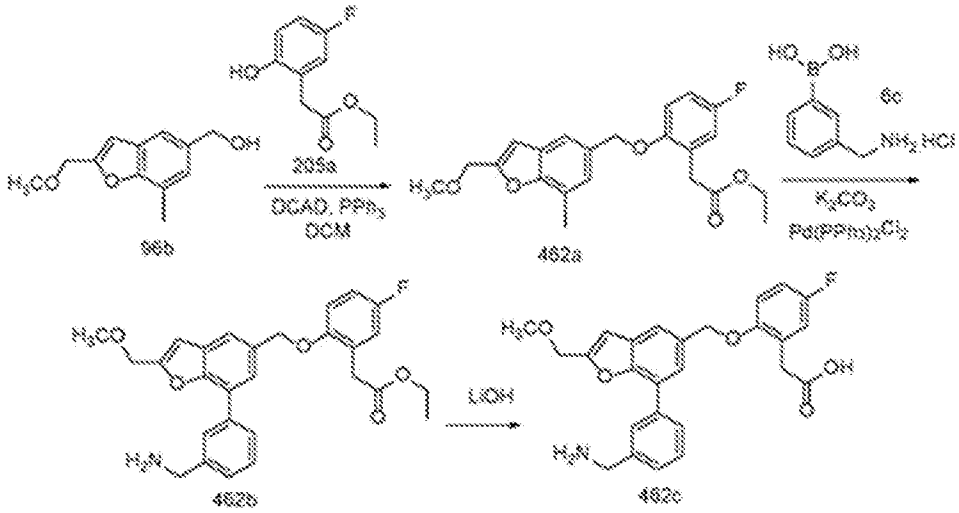
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (461b)

Compusul **461b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(461a)** (390 mg, 0,735 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând TFA (0,566 mL, 7,35 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(12 g), eluând cu Metanol în DCM de la 0-10%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(461b)** (290 mg, 92% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,15 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic (461c)

Compusul **461c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(461b)** (280 mg, 0,650 mmoli) în THF / MeOH (8 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (109 mg, 2,60 mmoli) în apă (8 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă (C-18, coloană de 50 g, eluând cu 0 la 100% acetonitril în HCl 0,1%/apă) acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetic **(461c)** (125 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{22}N_2O_4$,1,75HCl.H_2O: C, 59,52; H, 5,36; Cl, 12,81; N, 5,78; găsit: C, 59,51; H, 5,21; Cl, 12,45; N, 5,83.

Schema 462 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (462c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (462a)

Compusul **462a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2,00 g, 6,29 mmoli) în DCM (60 mL) utilizând trifenilfosfină (1,786 g, 6,81 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (1,038 g, 5,24 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmoli) în DCM (60 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(462a)** (2,18 g, 84% randament) sub forma unui ulei limpede care s-a solidificat în stare de repaus. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,16

- 7,04 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,59 - 4,52 (m, 2H), 4,03 (qd, *J* = 7,1, 0,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,08 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,93; MS (ES+): 521,00 (M+Na).

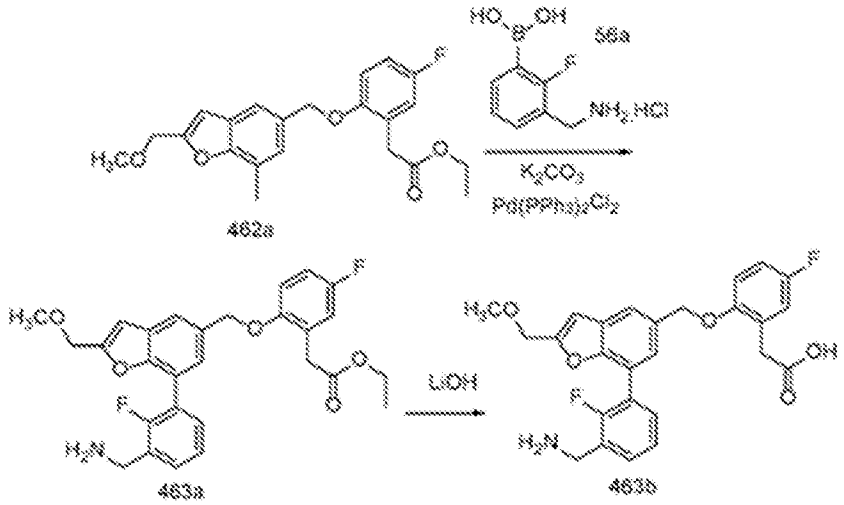
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (462b)

Compusul **462b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(462a)** (400 mg, 0,803 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (226 mg, 1,204 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (333 mg, 2,408 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12g, eluând cu metanol 0 la 5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(462b)** (70 mg, 19% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,94 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 478,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (462c)

Compusul **462c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(462b)** (66 mg, 0,138 mmoli) în THF / metanol (5 mL, fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (36 mg, 0,829 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 70%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(462c)** (30 mg, 48% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 3H), 7,95 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 450,2 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl.H_2O: C, 61,97; H, 5,40; Cl, 7,04; N, 2,78; Găsit: C, 62,00; H, 5,27; Cl, 6,91; N, 2,84.

Schema 463 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (463b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (463a)

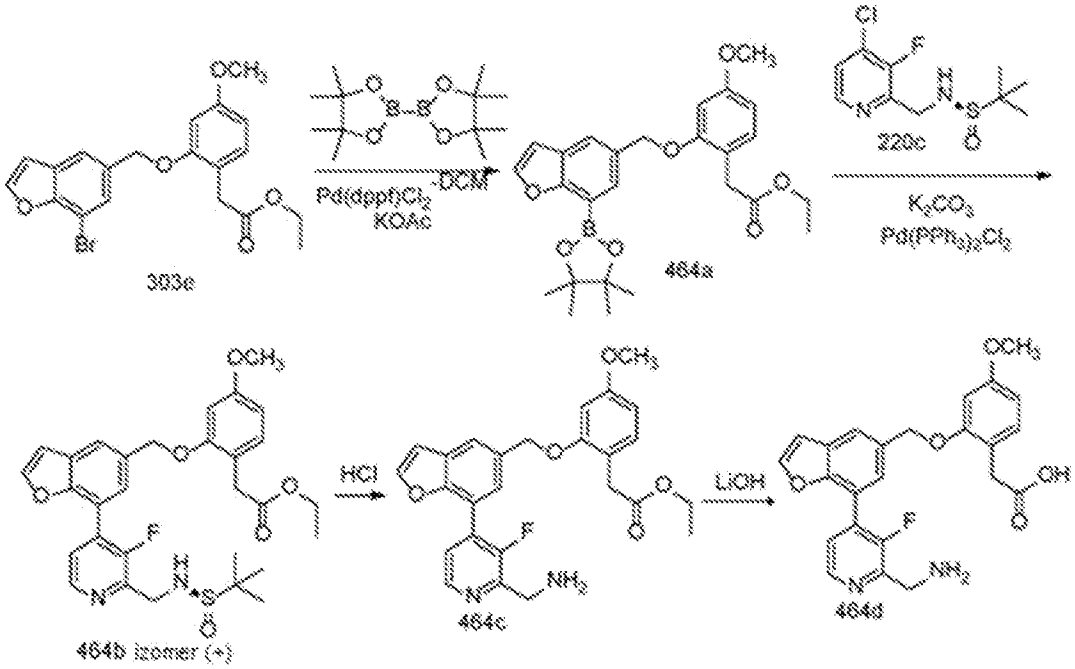
Compusul **463a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(462a)** (400 mg, 0,803 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (136 mg, 0,803 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (333 mg, 2,408 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0 la 7% în DCM) 2-(2-

((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(463a)** (127 mg, 32% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,44 (t, *J*= 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,99 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,95, - 124,03; MS (ES+): 496,10 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (463b)

Compusul **463b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(463a)** (120 mg, 0,242 mmoli) în THF / metanol (5 mL, fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (62 mg, 1,453 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 70%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(463b)** (84 mg, 74% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H), 7,77 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,68, -124,03; MS (ES+): 468,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{23}F_2NO_5$.HCl,1,25H_2O C, 59,32; H, 5,07; Cl, 6,73; N, 2,66; găsit: C, 59,55; H, 4,93; N, 2,74; Cl, 6,81.

Schema 464 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (464d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (464a)

Compusul **464a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** (4,0 g, 9,54 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (3,63 g, 14,31 mmoli), acetat de potasiu (2,81 g, 28,6 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,779 g, 0,954 mmoli) în dioxan anhidru (100 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu 0 la 15% acetat de etil în hexani) 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(464a)** (3,61 g, 81% randament); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,10 - 1,00 (m, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil (464b)

Compusul **464b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(464a)** (1,00 g, 2,144 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (0,681 g, 2,57 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,226 g, 0,322 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,889 g, 6,43 mmoli) în apă (3 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu 0 la 3,5% metanol în DCM) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(464b)** (689 mg, 57% randament) sub forma unui solid brun deschis gumos; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,70 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,86 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,41 (dd, *J*= 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,99; MS (ES+): 569,20 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +28,27 (c = 0,375, MeOH).

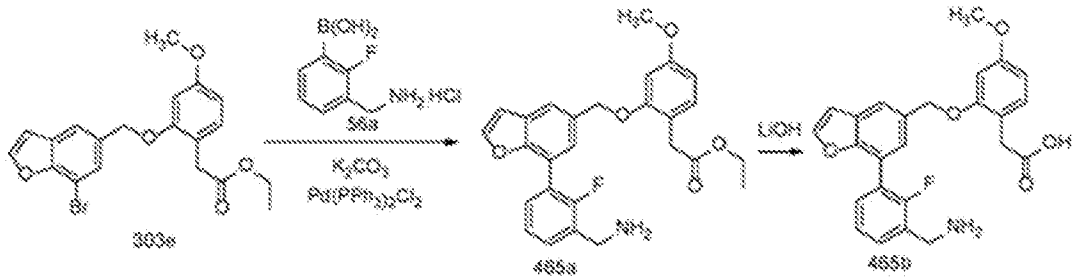
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (464c)

Compusul **464c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(464b)** (650 mg, 1,143 mmoli) în THF (15 mL) utilizând HCl (soluție apoasă 3M; 1,143 mL, 3,43 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(464c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,52 (m, 5H), 8,12 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,69 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 128,55; MS (ES+): 465,15 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (464d)

Compusul **464d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(464c)** (1,143 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH/THF (10 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (392 mg, 9,14 mmoli) în apă (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(464d)** (353 mg, 71%) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 4H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,68 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 128,40; MS (ES+): 437,10 (M+1); MS (ES-): 435,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_5$.1,1HCl.1,25H_2O: C, 57,76; H, 4,97; N, 5,61; Cl, 7,81; Găsit: C, 57,56; H, 5,09; N, 5,64; Cl, 7,95.

Schema 465 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (465b)

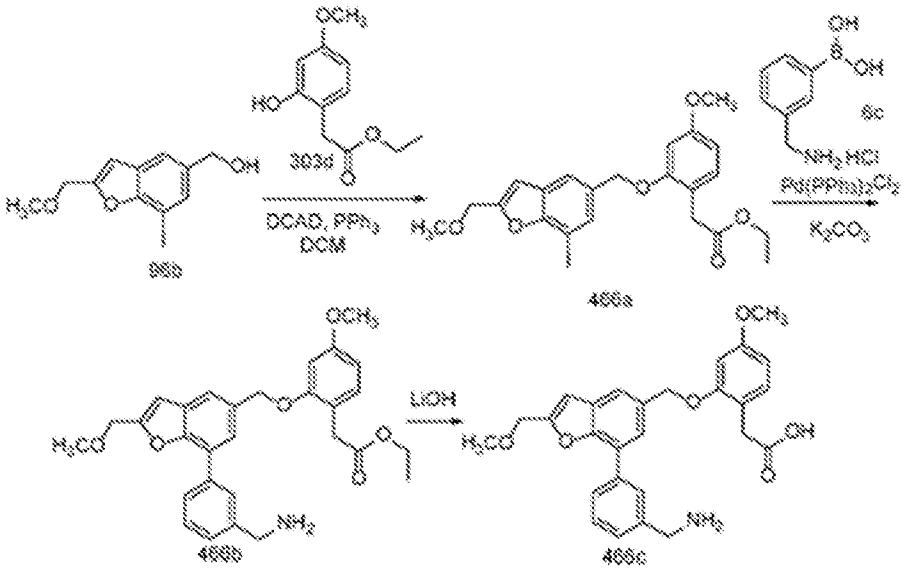
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (465a)

Compusul **465a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(303e)** (300 mg, 0,716 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (220 mg, 1,073 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (75 mg, 0,107 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (297 mg, 2,147 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0 la 5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(465a)** (138 mg, 42% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,89 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 464,10 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (465b)

Compusul **465b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(465a)** (125 mg, 0,270 mmoli) în MeOH/THF (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (69 mg, 1,618 mmoli) în apă (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(465b)** (104 mg, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 3H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,42 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 118,42; MS (ES+): 436,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_5$.HCl.0,75 H_2O: C, 61,86; H, 5,09; Cl, 7,30; N, 2,89; Găsit: C, 61,53; H, 5,23; N, 2,92; Cl, 7,62.

Schema 466 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (466c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (466a)

Compusul **466a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2,00 g, 6,29 mmoli) în DCM (60 mL) utilizând trifenilfosfină (1,786 g, 6,81 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1,101 g, 5,24 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmoli) în DCM (60 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466a)** (2,24 g, 84% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,65 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,00 (M+1).

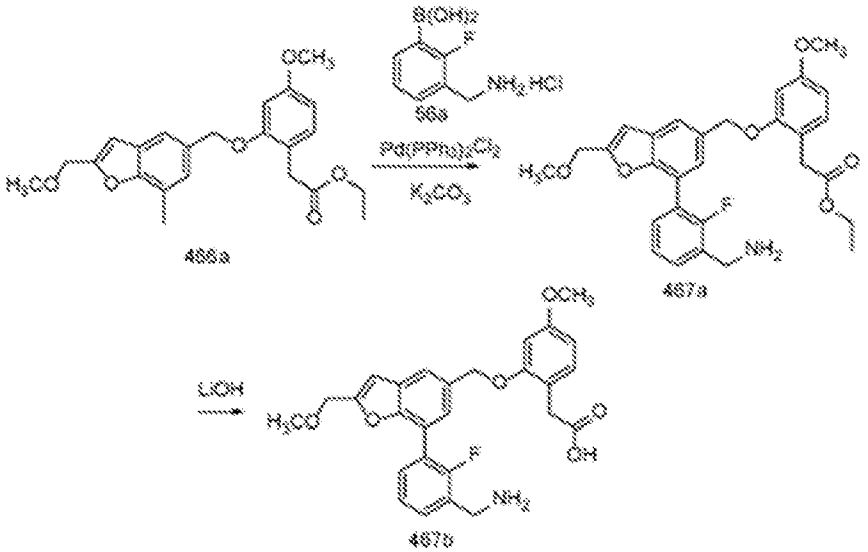
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (466b)

Compusul **466b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466a)** (500 mg, 0,980 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (275 mg, 1,470 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (406 mg, 2,94 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 mg, 0,196 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0 la 10% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466b)** (375 mg, 78% randament) sub forma unui ulei brun. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J*= 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 490,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (466c)

Compusul **466c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466b)** (350 mg, 0,715 mmoli) în THF / metanol (5 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (184 mg, 4,29 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(466c)** (175 mg, 53,0% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 3H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 462,10 (M+1); MS (ES-): 460,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{27}NO_6$.HCl.0,5H_2O: C, 63,97; H, 5,77; N, 2,76; Cl, 6,99; Găsit: C, 63,90; H, 5,65; N, 2,74; Cl, 6,84.

Schema 467 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (467b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (467a)

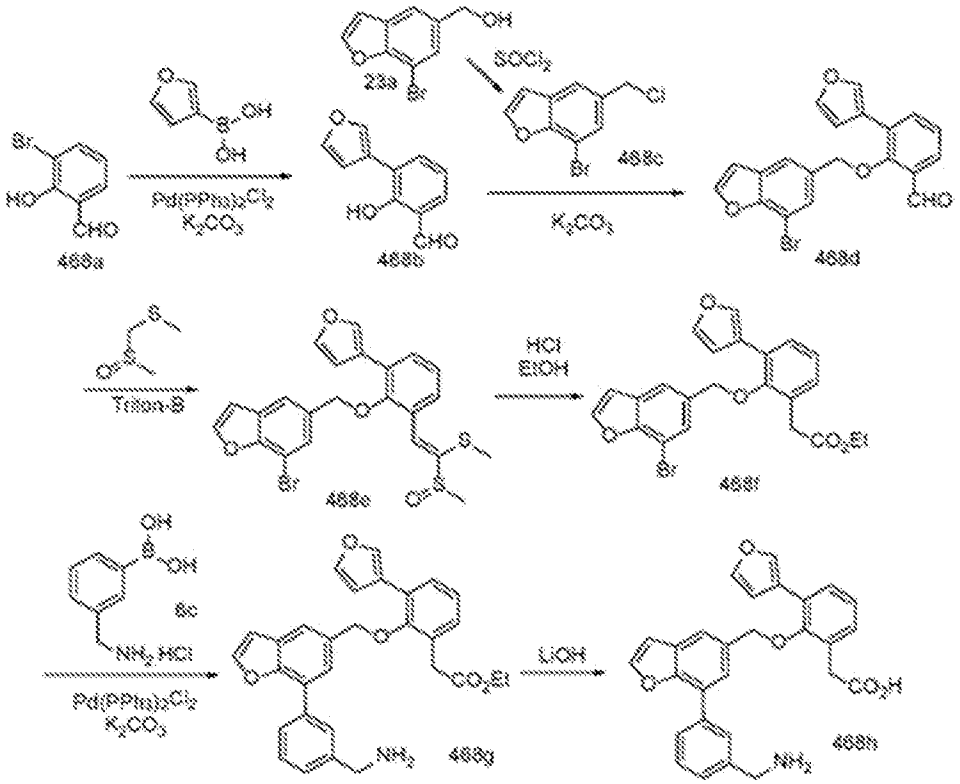
Compusul **467a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466a)** (500 mg, 0,980 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (166 mg,

0,980 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (406 mg, 2,94 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 mg, 0,196 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0 la 7% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(467a)** (227 mg, 46% randament) sub forma unui ulei brun. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,44 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,70 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,90 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,97; MS (ES+): 508,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (467b)

Compusul **467b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(467a)** (200 mg, 0,394 mmoli) în THF / metanol (5 mL, fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (101 mg, 2,364 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(467b)** (76 mg, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 3H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,66; MS (ES+): 480,20 (M+1); MS (ES-): 478,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{27}H_{26}FNO_6$.HCl.0,5H_2O: C, 61,77; H, 5,38; N, 2,67; Cl, 6,75; Găsit: C, 61,67; H, 5,37; N, 2,64; Cl, 6,66.

Schema 468 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetic (468h)

Etapa 1: Prepararea de 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehidă (468b)

Compusul **468b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 3-bromo-2-hidroxibenzaldehidă **(468a)** (1,0 g, 4,97 mmoli; CAS# 1829-34-1) în dioxan (15 mL) utilizând acid furan-3-ilboric (0,835 g, 7,46 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,349

g, 0,497 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (4,52 mL, 14,92 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0-1% EtOAc în hexan) 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehidă **(468b)** (0,69 g, 74% randament) sub forma unui ulei galben limpede care s-a solidificat prin uscare în vid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H).

Etapa 3: Prepararea de 7-bromo-5-(clorometil)benzofuran (468c)

Compusul **468c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 257 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (5,00 g, 22,02 mmoli) în DCM (100 mL) utilizând $SOCl_2$ (3,21 mL, 44,0 mmoli), DMF (0,3 mL) și agitând reacția la temperatura camerei timp de 5 h. Aceasta a dat după prelucrare 7-bromo-5-(clorometil)benzofuran **(468c)** (4,88 g, 90% randament) sub forma unui solid albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H).

Etapa 3: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehidă (468d)

Compusul **468d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehidă **(468b)** (0,69 g, 3,67 mmoli) utilizând 7-bromo-5-(clorometil)benzofuran **(468c)** (0,9 g, 3,67 mmoli) și K_2CO_3 (1,52 g, 11,0 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehidă **(468d)** (0,82 g, 56% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H); MS (ES+): 397/399 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (468e)

Compusul **468e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehidă **(468d)** (0,82 g, 2,064 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (0,410 g, 3,30 mmoli), Triton-B (40 % gr. în metanol) (0,432 g, 1,032 mmoli) și încălzind la 70° C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(468e)** (0,67 g, 65% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 2H), 2,71 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,28 (d, J = 0,9 Hz, 3H); MS (ES+): 503/505 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil (468f)

Compusul **468f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(468e)** (0,67 g, 1,331 mmoli) în EtOH (20 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (1,664 mL, 6,65 mmoli) și încălzind la 80 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil **(468f)** (474 mg, 78% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,77 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 455/457 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil (468g)

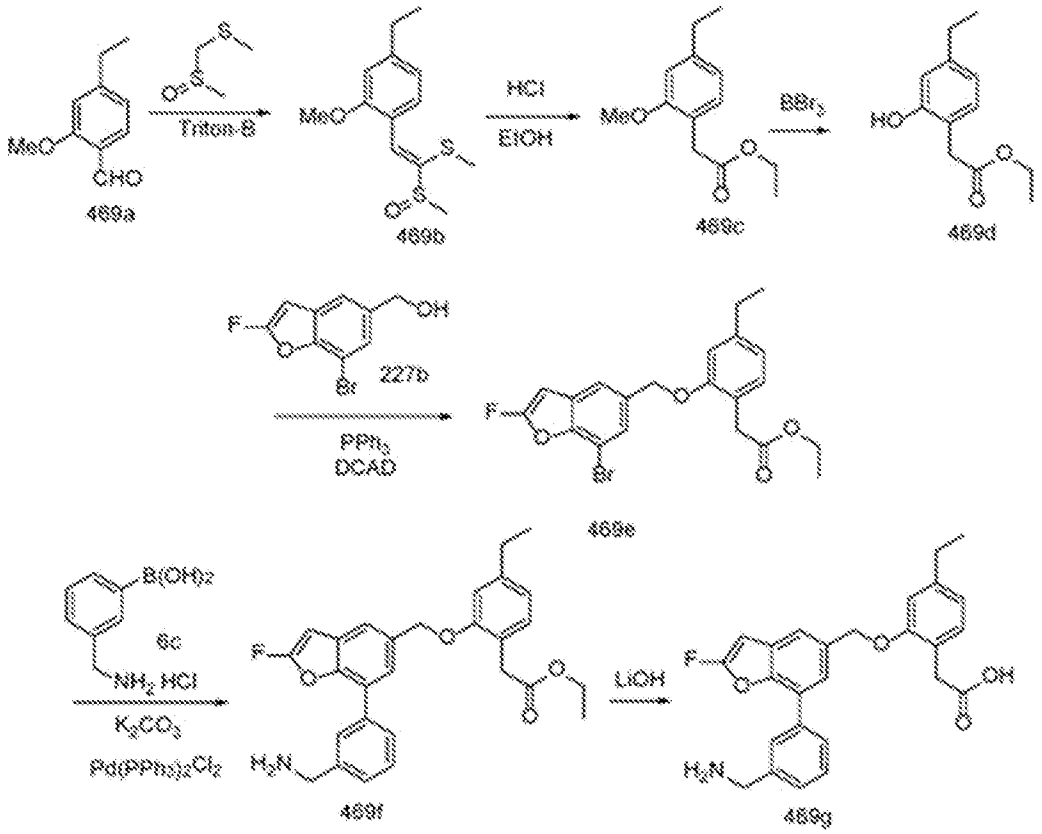
Compusul **468g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil **(468f)** (109 mg, 0,239 mmoli) în dioxan (4 mL) / apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (67 mg, 0,359 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,024 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,218 mL, 0,718 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 12 g, eluând cu metanol în DCM

de la 0-6%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil **(468g)** (81 mg, 70% randament) sub forma unui ulei incolor, care s-a utilizat ca atare în reacția următoare; MS (ES+): 482 (M+1).

Etapa 7: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetic (468h)

Compusul **468h** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetat de etil **(468g)** (81 mg, 0,168 mmoli) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție apoasă 2M de hidroxid de litiu (0,421 mL, 0,841 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetic **(468h)** (70 mg, 92% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), (ES-): 452 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{23}NO_5$•HCl•1,5H_2O: C, 65,05; H, 5,26; Cl, 6,86; N, 2,71; Găsit: C, 65,11; H, 5,21; Cl, 6,99; N, 2,78.

Schema 469 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (469g)

Etapa 1: Prepararea de (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan (469b)

Compusul **469b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 4-etil-2-metoxibenzaldehidă **(469a)** (1,82 g, 11,08 mmoli; CAS#142224-35-9) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (2,203 g, 17,73 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%; 2,317 g, 5,54 mmoli) și încălzind la 70° C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(469b)** (2,66 g, 89% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m,

1H), 3,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 271 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetat de etil (469c)

Compusul **469c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfan **(469b)** (2,66 g, 9,84 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (12,30 mL, 49,2 mmoli) și încălzind la 80 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-2% în hexan) 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetat de etil **(469c)** (1,61 g, 74% randament) sub forma unui lichid incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 6H); MS (ES+): 245 (M+Na).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetat de etil (469d)

Compusul **469d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 257 din 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetat de etil **(469c)** (1,61 g, 7,24 mmoli) în diclorometan (15 mL) utilizând tribromură de bor (14,49 mL, 14,49 mmoli; soluție 1M în DCM) și agitând la 0 °C timp de 2 h. Aceasta a dat după prelucrare purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan) pentru a furniza produsul 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetat de etil **(469d)** (472 mg, 2,266 mmoli, 31% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 10,4, 7,3 Hz, 6H); MS (ES+): 209 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (469e)

Compusul **469e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (555 mg, 2,266 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (892 mg, 3,40 mmoli), 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetat de etil **(469d)** (472 mg, 2,266 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1248 mg, 3,40 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0 la 5% în hexani) 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469e)** (575 mg, 58% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,50; MS (ES+): 435/437 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (469f)

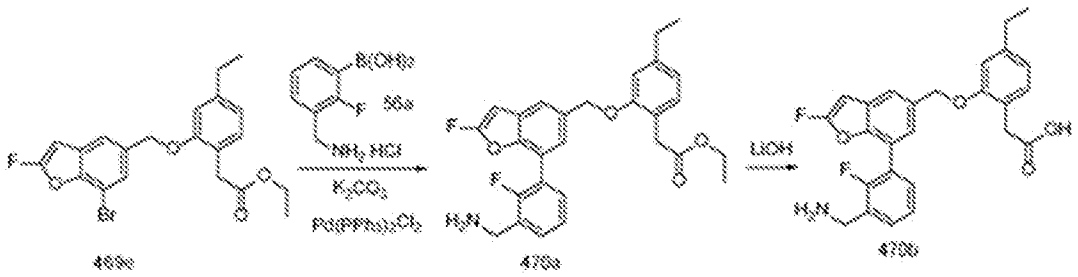
Compusul **469f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469e)** (100 mg, 0,230 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (52 mg, 0,276 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,209 mL, 0,689 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-6% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469f)** (55 mg, 52% randament) sub forma unui ulei incolor limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,98 (t, J = 7,9, 7,5, 2,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-111,77; MS (ES+): 462 (M+1).

Step 6: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (469g)

Compusul **469g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469f)** (55 mg, 0,119 mmoli) în THF (3 mL) și H_2O (1 mL) utilizând o soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,596 mL, 1,192 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(469g)** (31 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J

= 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,61; MS (ES+): 434 (M+1), (ES-): 432 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_4$•HCl•$2H_2O_2$: C, 61,72; H, 5,78; Cl, 7,01; N, 2,77; Găsit: C, 61,60; H, 5,63; Cl, 7,40; N, 2,89.

Schema 470 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (470b)

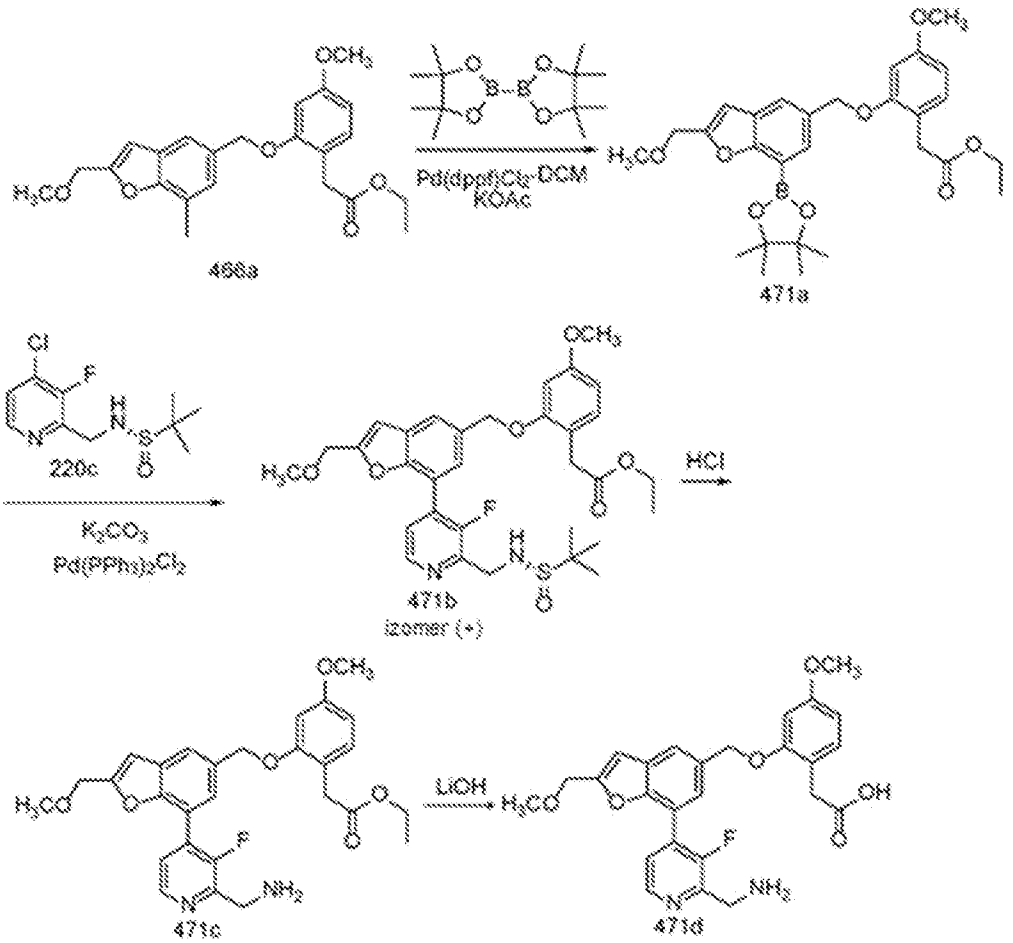
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil (470a)

Compusul **470a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(469e)** (100 mg, 0,230 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (57 mg, 0,276 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,209 mL, 0,689 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(470a)** (38 mg, 34,5% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 480 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic (470b)

Compusul **470b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetat de etil **(470a)** (38 mg, 0,079 mmoli) în THF (3 mL) și H_2O (1 mL) utilizând o soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,198 mL, 0,396 mmoli) și agitând la 40 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 100 g, eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%) acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetic **(470b)** (20 mg, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1 H), 8,64 (s, 3H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,67 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,63, -118,62; MS (ES+): 452 (M+1), (ES-): 450 (M-1).

Schema 471 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (471d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (471a)

Compusul **471a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(466a)** (1,01 g, 1,979 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,754 g, 2,97 mmoli), acetat de potasiu (0,583 g, 5,94 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(0,242 g, 0,297 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 90 °C timp de 18 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/acetat de etil (1:0 la 2:1)] 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(471a)** (1,05 g) sub forma unei gume brune; MS (ES+): 533,20 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil (471b)

Compusul **471b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(471a)** (500 mg, 0,980 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**220c**) (311 mg, 1,176 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (103 mg, 0,147 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (406 mg, 2,94 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 19 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:2)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(471b)** (113 mg, 20% pentru 2 etape) sub forma unei gume galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70

(d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44-4,36 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,10; MS (ES+): 613,30 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +26,67 (c = 0,09, MeOH).

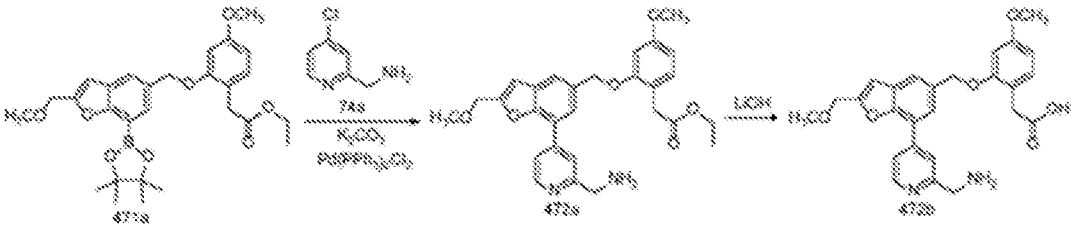
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (471c)

Compusul **471c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(471b)** (105 mg, 0,171 mmoli) în THF (5 mL) utilizând HCl (soluție apoasă 3M; 0,171 mL, 0,514 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (**471c**) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 509,20 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (471d)

Compusul **471d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(471c)** (0,171 mmoli; din etapa 3 de mai sus) în MeOH/THF (3 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (59 mg, 1,368 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(471d)** (36 mg, 44% pentru 2 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 3H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 - 4,25 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,61; MS (ES+): 481,20 (M+1); MS (ES$^-$): 479,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{25}FN_2O_6$·1-15HCl·1,25H_2O: C, 57,31; H, 5,30; Cl, 7,48; F, 3,49; N, 5,14; Găsit: C, 57,32; H, 5,07; N, 5,15; Cl, 7,52.

Schema 472 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



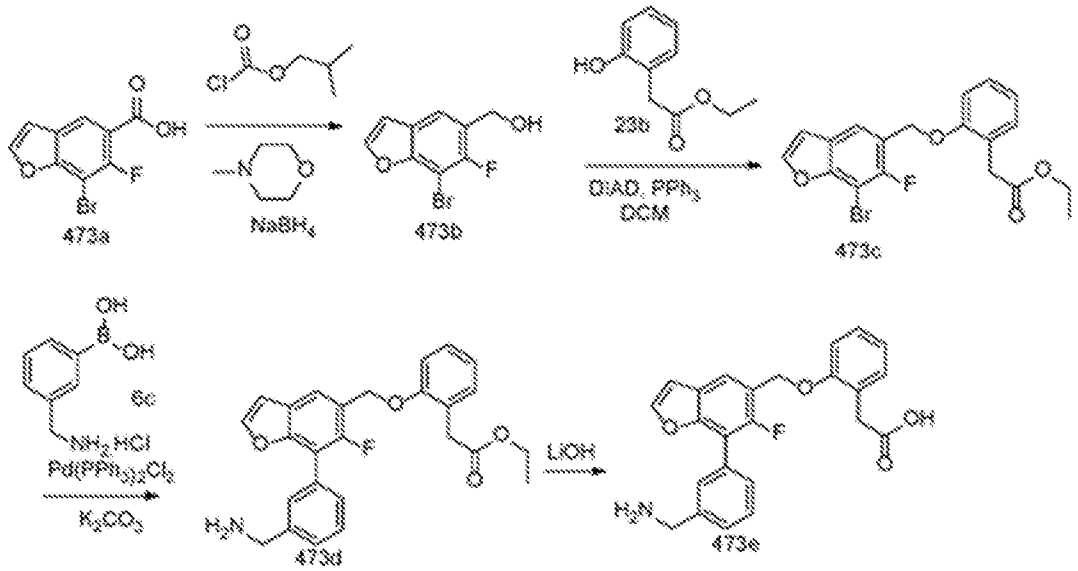
Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (472b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (472a)

Compusul **472a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(471a)** (510 mg, 0,999 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (171 mg, 1,199 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (140 mg, 0,200 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (414 mg, 3,00 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 19 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu diclorometan/DMA 80 (1:0 la 3:1)] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(472a)** (104 mg) sub formă de gumă galben deschis; MS (ES+): 613,30 (M+1). Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(472b)** Compusul **472b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(472a)** (100 mg, 0,204 mmoli) în MeOH/THF (3 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (52 mg, 1,223 mmoli) în apă (3 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(472b)** (12 mg, 3% pentru 2 etape) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 - 8,74 (m, 1H), 8,42

(s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,35 - 4,27 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); MS (ES+): 463,20 (M+1); MS (ES-): 461,10 (M-1).

Schema 473 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (473e)

Etapa 1: Prepararea de (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol (473b)

Compusul **473b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 23 din acid 7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-carboxilic **(473a)** (200 mg, 0,772 mmoli) utilizând N-metilmorfolină (0,102 mL, 0,927 mmoli) în THF (6 mL), cloroformiat de izobutil (0,122 mL, 0,927 mmoli) și $NaBH_4$ (88 mg, 2,316 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(473b)** (179 mg, 95% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (ddd, *J* = 5,8, 1,6, 0,8 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,17.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (473c)

Compusul **473c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(473b)** (175 mg, 0,714 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (206 mg, 0,786 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (167 mg, 0,928 mmoli) și (E)-bis(4-clorobenzil)diazenă-1,2-dicarboxilat (DIAD, 288 mg, 0,786 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-50%] 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473c)** (244 mg, 84% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,03 (m, 4H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (t, *J* = 0,9 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,47.

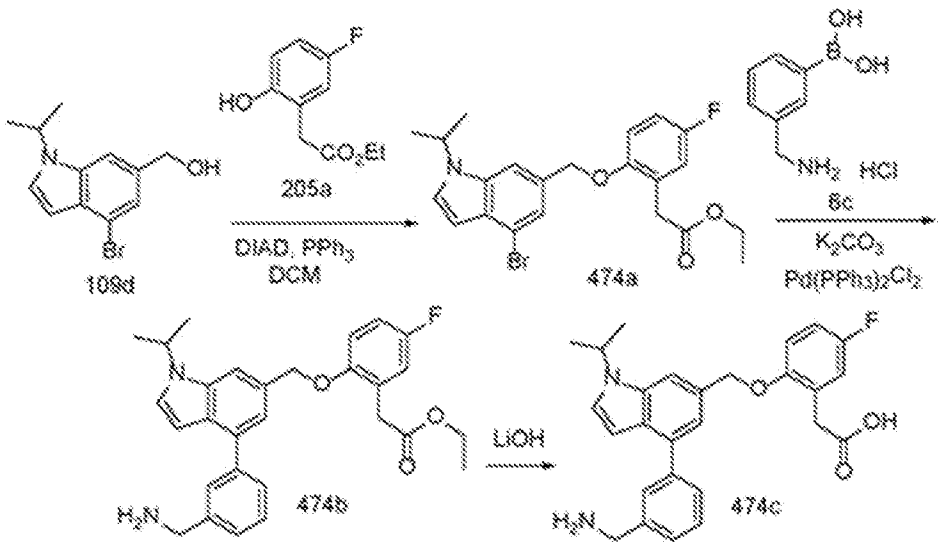
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (473d)

Compusul **473d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473c)** (240 mg, 0,589 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)fenilboric **(6c)** (133 mg, 0,884 mmoli), $Pd(Ph_3)_2Cl_2$ (62 mg, 0,088 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (244 mg, 1,768 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473d)** (255 mg, 100% randament) sub forma unui ulei galben care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. MS (ES+): 434,1 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (473e)

Compusul **473e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**473d**) (255 mg, 0,588 mmoli) în MeOH/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (99 mg, 2,353 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**473e**) (77 mg, 32% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 3H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,50; MS (ES+): 406,1 (M+1); MS (ES-): 404,1 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl.1,25H_2O: C, 62,07; H, 5,10; Cl, 7,63; N, 3,02; Găsit: C, 62,02; H, 5,12; Cl, 7,87, N, 3,20.

Schema 474



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (474c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (474a)

Compusul **474a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (0,62 g, 2,312 mmoli) în toluen (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,213 g, 4,62 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (0,458 g, 2,312 mmoli) și DIAD (0,935 g, 4,62 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-5% în hexan] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(474a)** (0,58 g, 56% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 3H), 6,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 448/450.

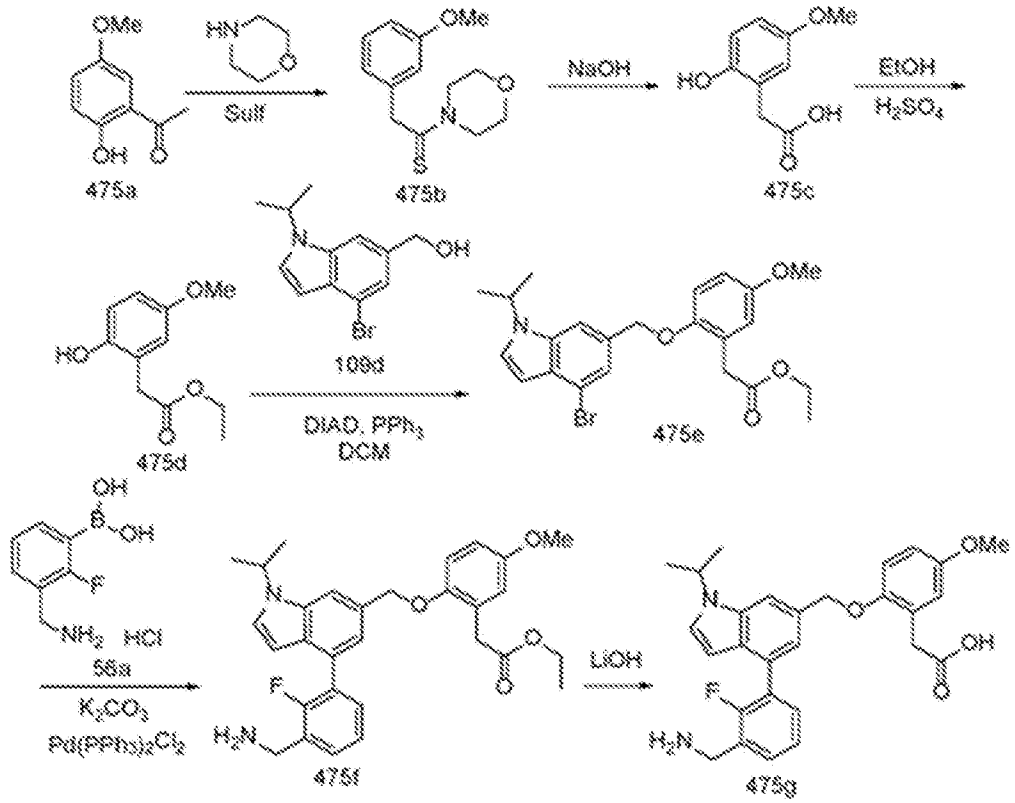
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (474b)

Compusul **474b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (**474a**) (104 mg, 0,232 mmoli) în dioxan (4 mL)/apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (65 mg, 0,348 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,211 mL, 0,696 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-6% în DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(474b)** (72 mg, 65% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+) 475 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (474c)

Compusul **474c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(474b)** (72 mg, 0,152 mmoli) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de litiu (0,379 mL, 0,759 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(474c)** (54 mg, 80% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dtt, J = 20,0, 8,5, 3,9 Hz, 3H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,84; MS (ES+): 447 (M+1), (ES-): 445 (M-1); Analiza a calculat pentru: $C_{27}H_{27}FN_2O_3$,0,65HCl,1,25H_2O. C, 65,81; H, 6,17; Cl, 4,68; N, 5,69; găsit: C, 66,19; H, 6,05; Cl, 4,67; N, 5,73.

Schema 475



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (475g)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă (475b)

Compusul **475b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 265 din 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etanonă **(475a)** (2 g, 12,04 mmoli; CAS# 705-15-7) în N-metil-2-pirolidinonă (6 mL) utilizând pulbere de sulf (0,772 g, 24,07 mmoli), morfolină (2,097 g, 24,07 mmoli) și încălzind la 130 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu 0-30% acetat de etil și hexani) 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă **(475b)** (1,30 g, 40% randament) sub forma unui semisolid roșu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 7H), 3,45 - 3,36 (m, 2H); MS (ES+) 268 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetic (475c)

Compusul **475c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 265 din 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetantionă **(475b)** (1,30 g, 4,86 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând soluție apoasă 4 M de NaOH (3,65 mL, 14,59 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare acid 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetic **(475c)** (0,87 g, 98% randament) sub forma unui semisolid negru, care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare.

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de etil (475d)

Compusul **475d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 265 din acid 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetic **(475c)** (0,87 g, 4,78 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând acid sulfuric (1 mL) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0-20% în hexani) 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de etil **(475d)** (0,49 g, 49% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 6,77 - 6,60 (m, 3H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 211 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (475e)

Compusul **475e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metanol **(109d)** (0,688 g, 2,56 mmoli) în toluen (5 mL) utilizând trifenilfosfină (1,223 g, 4,66 mmoli), 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetat de etil **(475d)** (0,49 g, 2,331 mmoli) și DIAD (0,943 g, 4,66 mmoli) în toluen (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan] 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (**475e**) (455 mg, 42% randament) sub forma unui ulei portocaliu; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 482/484 (M+Na).

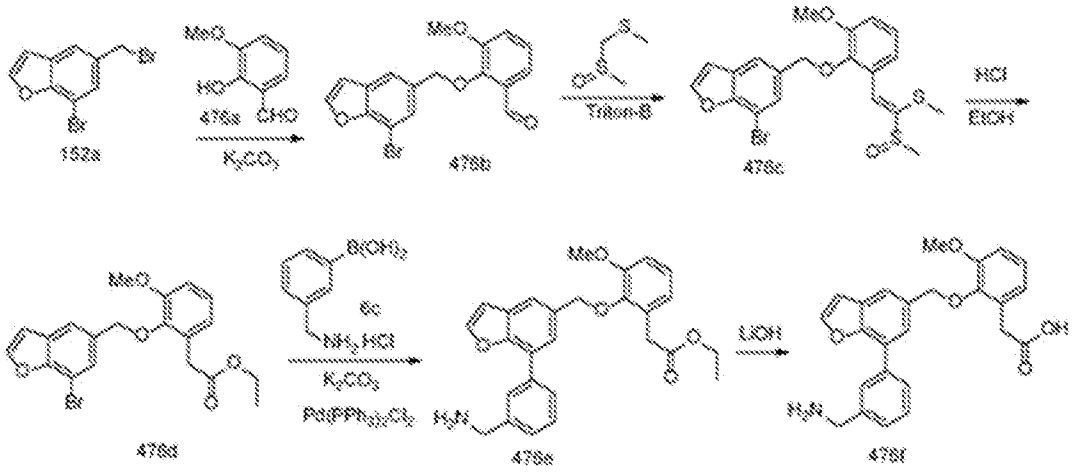
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (475f)

Compusul **475f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (**475e**) (100 mg, 0,217 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (66,9 mg, 0,326 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15 mg, 0,022 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,197 mL, 0,652 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-6% în DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (**475f**) (73 mg, 67% randament) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 505 (M+1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (475g)

Compusul **475g** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (**475f**) (73 mg, 0,145 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,362 mL, 0,723 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic **(475g)** (42 mg, 61% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,45; MS (ES+): 477 (M+1), (ES-): 475 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{28}H_{29}FN_2O_4$•H2O: C, 66,78; H, 6,41; N, 5,56; Găsit: C, 66,87; H, 6,16; N, 5,62.

Schema 476 (nu in conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (476f)

Etapa 1: Prepararea de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehidă (476b)

Compusul **476b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 152 din 7-bromo-5-(bromometil)benzofuran **(152a)** (2,0 g, 8,15 mmoli) utilizând 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă **(476a)** (1,239 g, 8,15 mmoli; CAS# 148-53-8), K_2CO_3 (3,38 g, 24,44 mmoli) în DMF (20 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-10% în hexan) 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehidă **(476b)** (2,32 g, 79% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ES+): 383/385 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran (476c)

Compusul **476c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 266 din 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehidă **(476b)** (2,32 g, 6,42 mmoli) în THF (20 mL) utilizând metil(metilsulfinilmetil)sulfan (1,277 g, 10,28 mmoli), Triton-B (soluție metanolică 40%; 1,451 mL, 3,21 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 24 g, eluând cu EtOAc 0-40% în hexan) 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(476c)** (2,00 g, 67% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES+): 467/469 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil (476d)

Compusul **476d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 266 din 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofuran **(476c)** (2,00 g, 4,28 mmoli) în etanol (20 mL) utilizând HCl (4 M în 1,4-dioxan, 5,35 mL, 21,40 mmoli) și încălzind la reflux timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel 24 g, eluând cu acetat de etil și hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476d)** (0,74 g, 41% randament) sub forma unui ulei incolor limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 419/421 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil (476e)

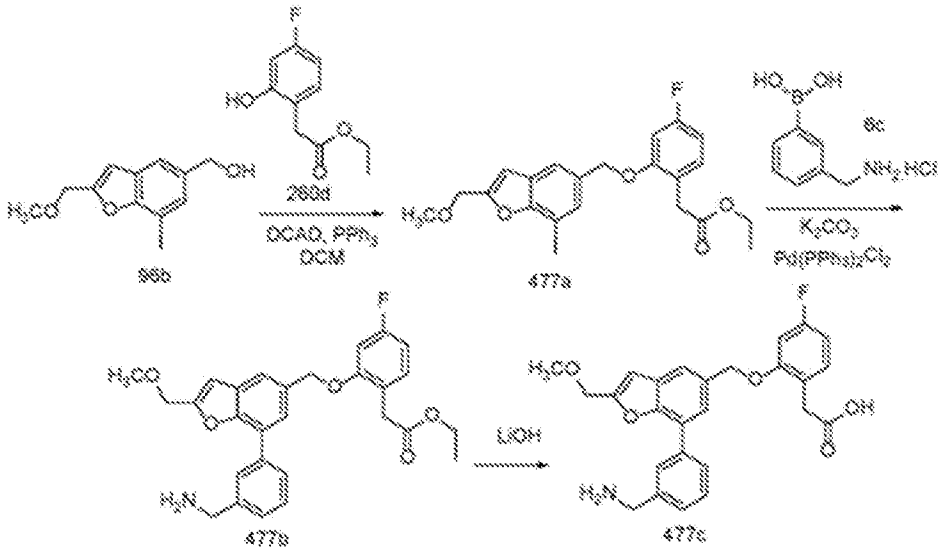
Compusul **476e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476d)** (109 mg, 0,260 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (59 mg, 0,312 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (18 mg, 0,026 mmoli) și o soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3

(0,236 mL, 0,780 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-6% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476e)** (92 mg, 79% randament) sub forma unui ulei incolor limpede; MS (ES+): 446 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (476f)

Compusul **476f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476e)** (92 mg, 0,207 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,516 mL, 1,033 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic **(476f)** (68 mg, 79% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 418 (M+1), (ES-): 416 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,1,75H_2O: C, 61,85; H, 5,71; Cl, 7,30; N, 2,89; Găsit: C, 62,03; H, 5,48; Cl, 7,35; N, 2,98.

Schema 477 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (477c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (477a)

Compusul **477a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol **(96b)** (2,00 g, 6,29 mmoli) în DCM (60 mL) utilizând trifenilfosfină (1,786 g, 6,81 mmoli), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (1,038 g, 5,24 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmoli) în DCM (60 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 25% în hexani) 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(477a)** (2,15 g, 82% randament) sub forma unui ulei limpede care s-a solidificat într-un solid alb în stare de repaus. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,64; MS: 521,00 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (477b)

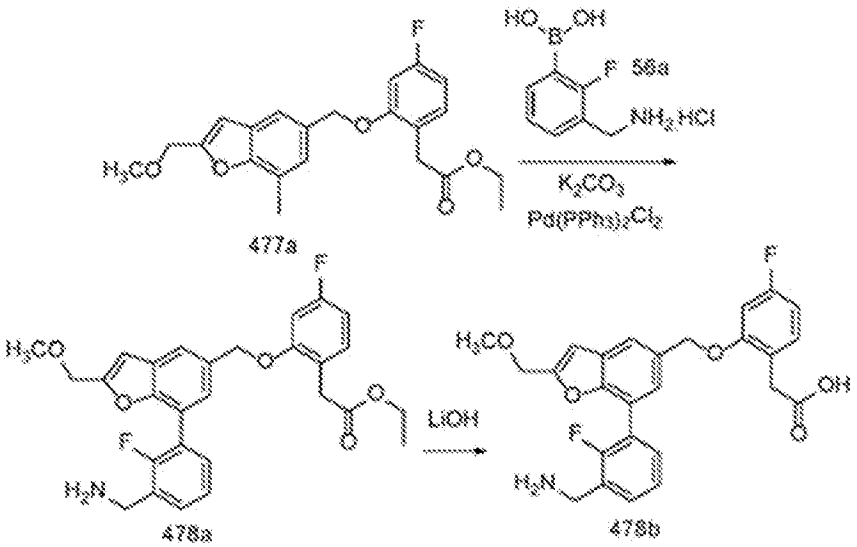
Compusul **477b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(477a)** (400 mg, 0,803 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (226 mg, 1,204 mmoli), o

soluție de carbonat de potasiu (333 mg, 2,408 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12g, eluând cu metanol 0 la 5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(477b)** (176 mg, 46% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*= 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65; MS: 478,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (477c)

Compusul **477c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(477b)** (160 mg, 0,335 mmoli) în THF / metanol (5 mL, 1:1 fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (86 mg, 2,010 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 70%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(477c)** (137 mg, 91% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,92 (dt, *J*= 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,73 (td, *J*= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00; MS (ES+): 450,20 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl.1,5H_2O: C, 60,88; H, 5,50; N, 2,73; Cl, 6,91; Găsit: C, 60,72; H, 5,36; N, 2,72; Cl, 6,95.

Schema 478 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (478b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (478a)

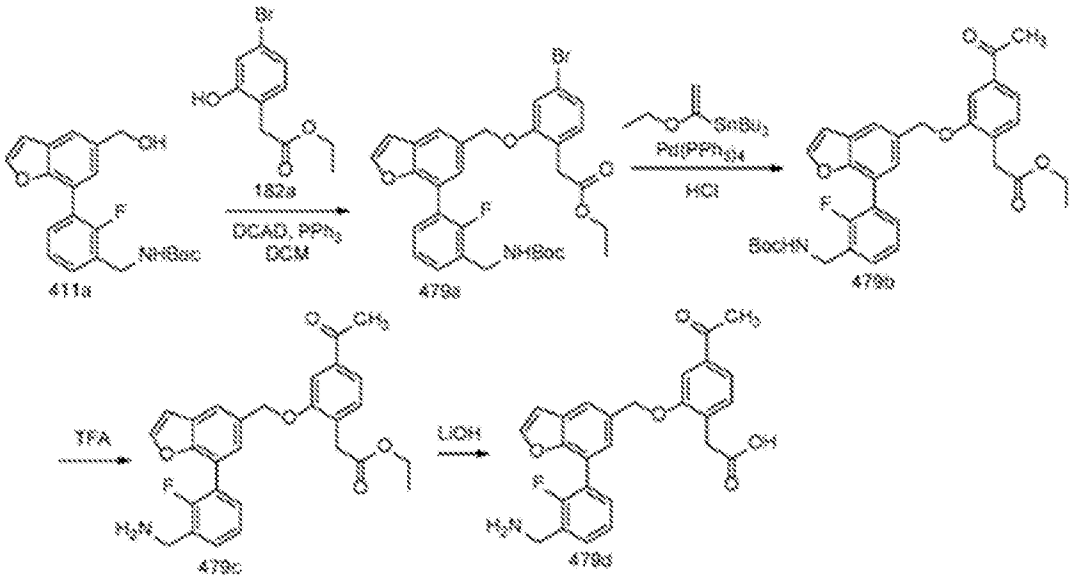
Compusul **478a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(477a)** (400 mg, 0,803 mmoli) în dioxan (15 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (136 mg, 0,803 mmoli), o soluție de carbonat de potasiu (333 mg, 2,408 mmoli) în apă (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12g, eluând cu metanol 0 la 5% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(478a)** (260 mg, 65% randament) sub forma unui ulei brun. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,44 (td, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz,

1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65,-121,98; MS (ES+): 496,15 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (478b)

Compusul **478b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(478a)** (245 mg, 0,494 mmoli) în THF / metanol (5 mL, 1:1 fiecare) utilizând soluție de hidroxid de litiu hidrat (127 mg, 2,97 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 70%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(478b)** (138 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,24 (dd, *J*= 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,73 (td, *J*= 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00, -118,72; MS (ES+): 468,10 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{23}F_2NO_5$.HCl.0,25H_2O: C, 61,42; H, 4,86; N, 2,75; Cl, 6,97; Găsit: C, 61,45; H, 4,96; N, 2,71; Cl, 6,85.

Schema 479 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (479d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (479a)

Compusul **479a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(411a)** (1,00 g, 2,69 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,835 g, 3,18 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(182a)** (0,634 g, 2,448 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,168 g, 3,18 mmoli) în DCM (30 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil 0 la 25% în hexani) 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**479a**) (760 mg, 51% randament) sub forma unui ulei brun deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (d, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,76.

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (479b)

Compusul **479b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 262 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(479a)** (400 mg, 0,653 mmoli) în toluen (15 mL) utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (0,291 mL, 0,816 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0,065 mmoli) și încălzind la reflux timp de 24 h în atmosferă de azot,

urmată de hidroliză utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,653 mL, 1,959 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0 la 35% în hexani) 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**479b**) (170 mg, 45% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,28 (m, 6H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,72.

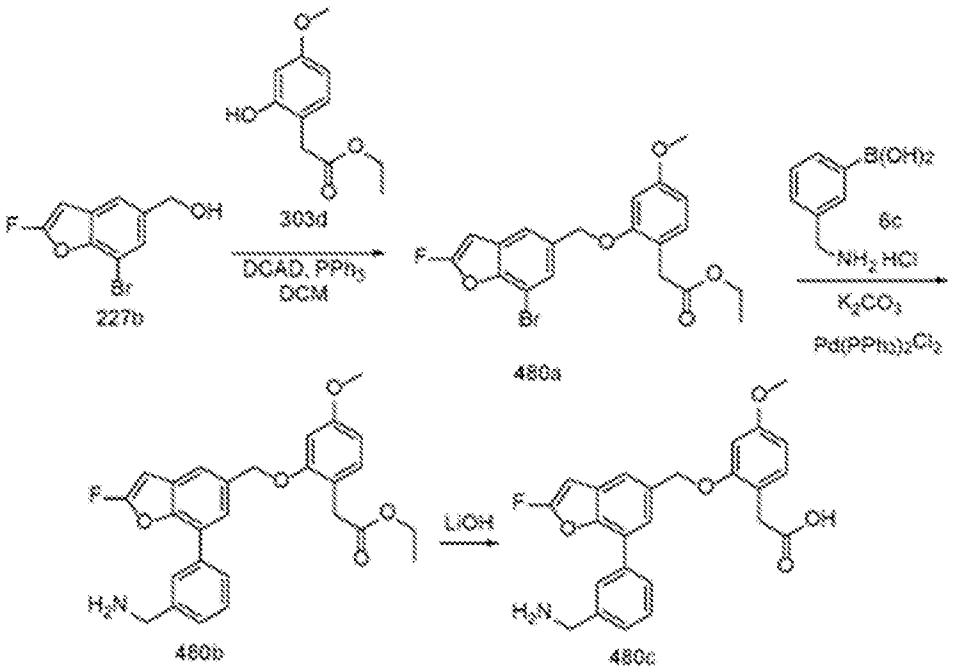
Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (479c)

Compusul **479c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**479b**) (160 mg, 0,278 mmoli) în DCM (10 mL) utilizând TFA (0,413 mL, 5,56 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**479c**) care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 476,10 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (479d)

Compusul **479d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**479c**) (132 mg, ,278 mmoli) în THF/MeOH (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (95 mg, 2,224 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 50%] acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (**479d**) (67 mg, 54% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,35; MS (ES+): 448,20 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{22}FNO_5$.HCl,1,25H_2O: C, 61,66; H, 5,08; Cl, 7,00; N, 2,77; Găsit: C, 61,56; H, 5,16; Cl, 7,00; N, 2,81.

Schema 480 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (480c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (480a)

Compusul **480a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (1,42 g, 5,79 mmoli) în DCM (60 mL) utilizând

trifenilfosfină (1,672 g, 6,37 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1,462 g, 6,95 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,341 g, 6,37 mmoli) în DCM (60 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(480a)** (1,75 g, 69% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,46.

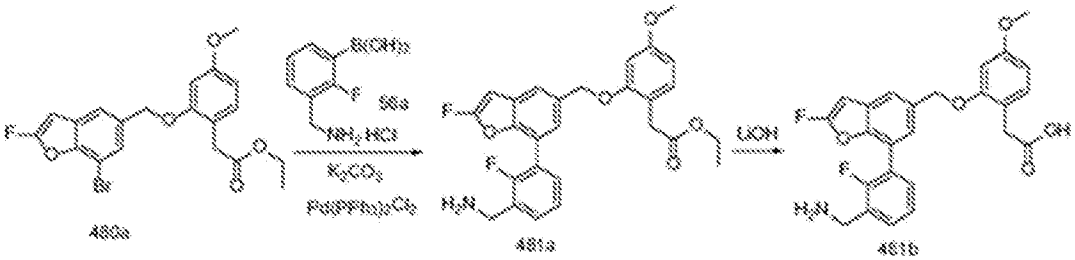
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (480b)

Compusul **480b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (**480a**) (200 mg, 0,457 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (103 mg, 0,549 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (48 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (190 mg, 1,372 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(480b)** (90 mg, 43% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,73. MS (ES+): 464,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (480c)

Compusul **480c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(480b)** (89 mg, 0,192 mmoli) în THF/MeOH (3 mL fiecare) utilizând o soluție 1,0 M apoasă LiOH (0,576 mL, 0,576 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(480c)** (22 mg, 26% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 2H, schimbabil cu D_2O), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dt, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,37 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,56. MS (ES+): 436,1 (M+1); (ES-): 434,2 (M-1).

Schema 481 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (481b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (481a)

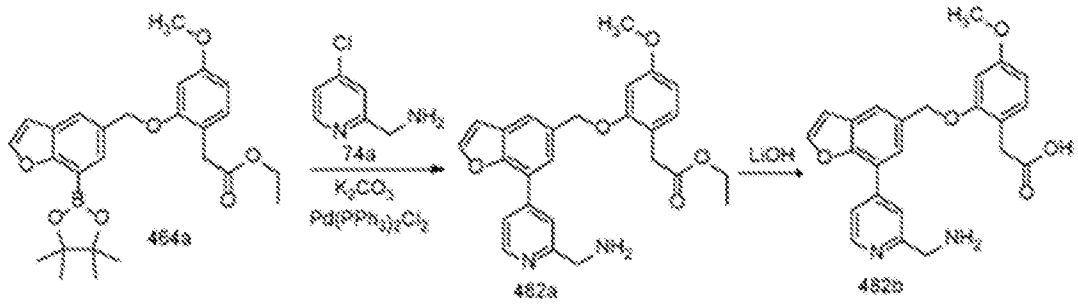
Compusul **481a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (**480a**) (200 mg, 0,457 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (94 mg, 0,457 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (48 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (190 mg, 1,372 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(481a)** (80 mg, 36% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,40

(d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,68, -121,86. MS (ES+): 482,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (481b)

Compusul **481b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(481a)** (79 mg, 0,164 mmoli) în THF/MeOH (2,5 mL fiecare) utilizând o soluție 1,0 M apoasă de LiOH (0,492 mL, 0,492 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(481b)** (35 mg, 47% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H, D2O schimbabil), 7,78-7,61 (m, 3H), 7,51 -7,38 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2, 4 Hz, 1H), 6,51 - 6,40 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,89, -118,52. MS (ES+): 454,1 (M+1); (ES-): 452,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_2NO_5$,1,5HCl,2H_2O: C, 55,18; H, 4,91; N, 2,57; găsit: C, 54,94; H, 5,11; N, 2,63.

Schema 482 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (482b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (482a)

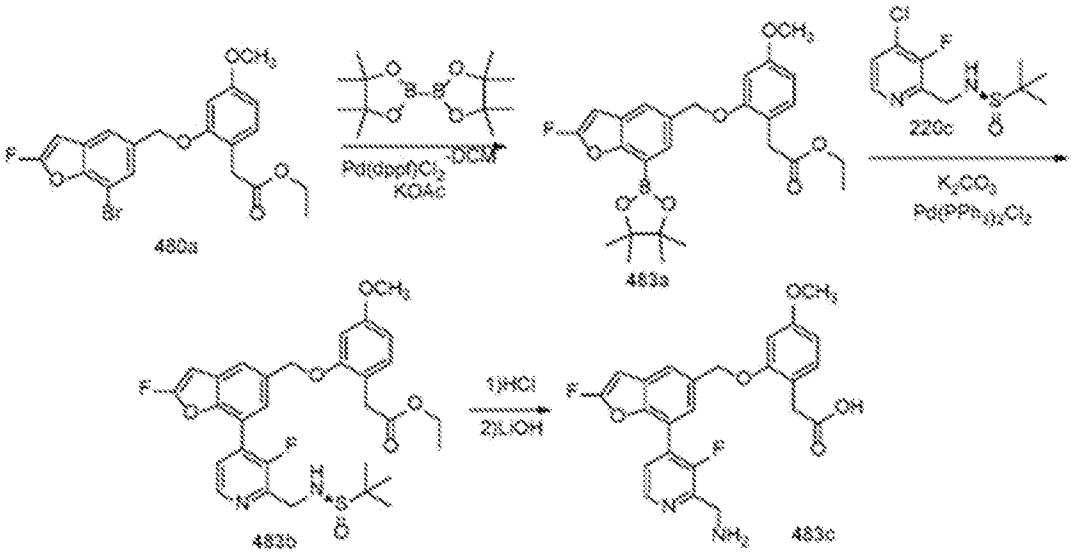
Compusul **482a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(464a)** (1,00 g, 2,144 mmoli) în dioxan (25 mL) utilizând (4-cloropiridin-2-il)metanamină **(74a)** (0,306 g, 2,144 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,226 g, 0,322 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,889 g, 6,43 mmoli) în apă (2,5 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil 0 la 100% în hexani, apoi DMA80 0 la 40% în DCM) 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(482a)** (526 mg, 55% randament) sub forma unui semisolid galben. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, *J* = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,70 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (482b)

Compusul **482b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(482a)** (500 mg, 1,120 mmoli) în THF/MeOH (8 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (288 mg, 6,72 mmoli) în apă (8 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, eluând cu apă (conținând HCl 0,1%)/acetonitril (1:0 la 0:1)] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(482b)** (254 mg, 54%) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J* = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 - 8,08 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J*= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 419,10 (M+1); MS (ES-

): 417,20 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{22}N_2O_5$•1,75HCl•1,75H_2O: C, 56,11; H, 5,35; N, 5,45; Cl, 12,08; Găsit: C, 56,30; H, 5,29; N, 5,51; Cl, 11,94.

Schema 483 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (483c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (483a)

Compusul **483a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(480a)** (1,15 g, 2,63 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (1,002 g, 3,95 mmoli), acetat de potasiu (0,774 g, 7,89 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(0,215 g, 0,263 mmoli) în dioxan anhidru (35 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(483a)** (1,10g, 86% randament) sub forma unui ulei limpede; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil (483b)

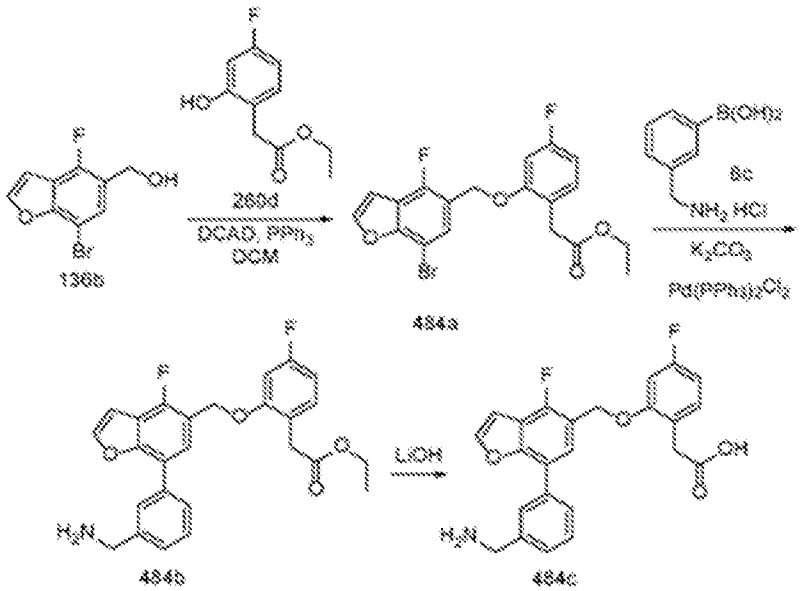
Compusul **483b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(483a)** (260 mg, 0,537 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (142 mg, 0,537 mmoli), Pd(PPh_3)$_2Cl_2$ (57 mg, 0,081 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (223 mg, 1,611 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 15 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil **(483b)** (165 mg, 52% randament) sub forma unei gume brune; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 587,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (483c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil **(483b)** (165 mg, 0,281 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4.M în 1-4-dioxan, 0,141 mL, 0,563 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (5 mL),

acetonitril (1 mL) și apă (1 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (59,0 mg, 1,406 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 48 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(483c)** (79 mg, 62% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,19, -128,49. MS (ES+): 455,1 (M+1); (ES-): 453,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$,1,2HCl.H_2O: C, 55,84; H, 4,53; Cl, 8,24; F, 7,36; N, 5,43; Găsit: C, 55,72; H, 4,53; Cl, 8,10; N, 5,29.

Schema 484 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (484c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (484a)

Compusul **484a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(136b)** (792 mg, 3,23 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (1017 mg, 3,88 mmoli), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (705 mg, 3,56 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1424 mg, 3,88 mmoli) în DCM (15 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484a)** (1,07 g, 78% randament) sub forma unui ulei galben pal care s-a solidificat în stare de repaus; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,54, -124,37.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (484b)

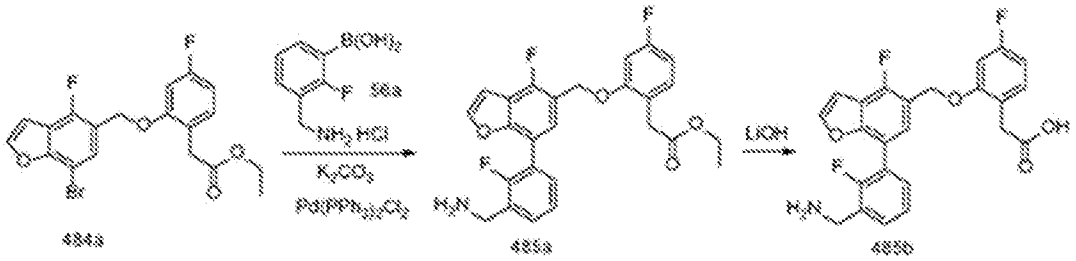
Compusul **484b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484a)** (153 mg, 0,360 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric (6c) (81 mg, 0,540 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37,9 mg, 0,054 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (149 mg, 1,079 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica(12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-

(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484b)** (117 mg, 72% randament) sub forma unui ulei închis la culoare. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (484c)

Compusul **484c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484b)** (117 mg, 0,259 mmoli) în THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând o soluție LiOH (65 mg, 1,549 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(484c)** (98 mg, 0,231 mmoli, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,19 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, J= 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,88, -124,44; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS(ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl,1,75H_2O: C, 58,66; H, 4,82; Cl, 7,21; N, 2,85; Găsit: C, 58,67; H, 4,38; Cl, 6,88; N, 2,83.

Schema 485 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (485b)

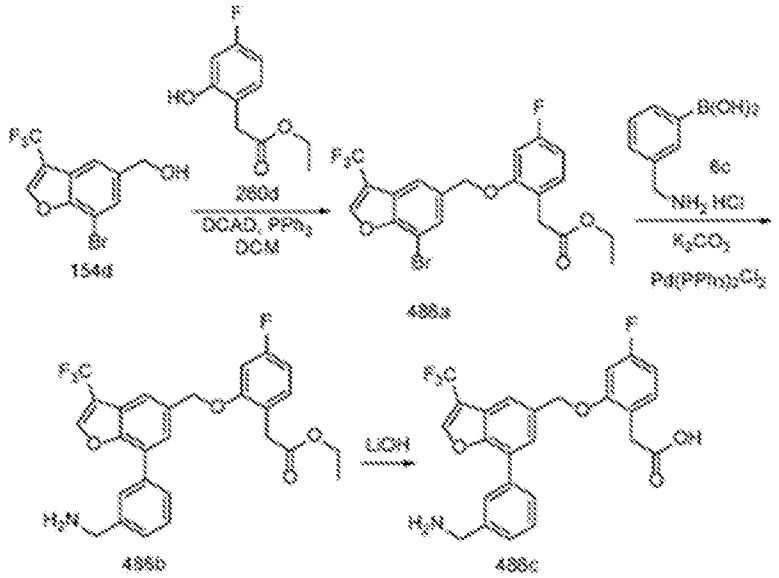
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (485a)

Compusul **485a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484a)** (150 mg, 0,353 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (89 mg, 0,529 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,053 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (146 mg, 1,058 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(485a)** (125 mg, 75% randament) sub forma unui ulei galben pal. MS (ES+): 470,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (485b)

Compusul **485b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(485a)** (125 mg, 0,266 mmoli) în THF/MeOH (6 mL fiecare) utilizând o soluție LiOH (75 mg, 1,787 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(485b)** (98 mg, 83% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ-112,89, -118,53, -123,30; MS (ES+): 442,1 (M+1); MS (ES-): 440,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{18}F_3NO_4$.HCl: C, 60,32; H, 4,01; Cl, 7,42; N, 2,93; Găsit: C, 59,98; H, 3,88; Cl, 7,40; N, 3,17.

Schema 486 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3 -(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (486c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (486a)

Compusul **486a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (2 g, 6,78 mmoli) în DCM (70 mL) utilizând trifenilfosfină (1,956 g, 7,46 mmoli), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (1,612 g, 8,13 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,74 g, 7,46 mmoli) în DCM (70 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486a)** (2,3 g, 71% randament) sub forma unui solid alb; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,60 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,24, -112,61.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (486b)

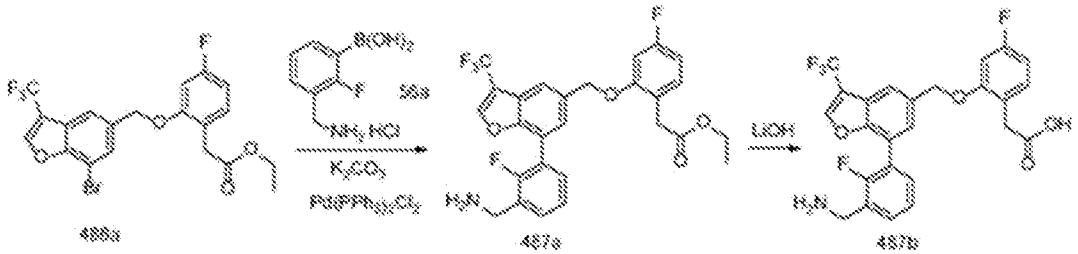
Compusul **486b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486a)** (220 mg, 0,463 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (104 mg, 0,556 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (192 mg, 1,389 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486b)** (192 mg, 83% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -112,60; MS (ES+): 502,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (486c)

Compusul **486c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486b)** (0,192 g, 0,383 mmoli) în THF (2 mL), acetonitril (1 mL) și apă (1 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (0,048 g, 1,149 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-

il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(486c)** (135 mg, 75% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,91 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,91 (dt, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 8,4, 6,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99, -112,97. MS (ES+): 474,1 (M+1); (ES-): 472,1 (M-1); LC, 2,18 min, 99,83%; Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; Găsit: C, 58,47; H, 3,80; Cl, 7,06; N, 2,82.

Schema 487 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (487b)

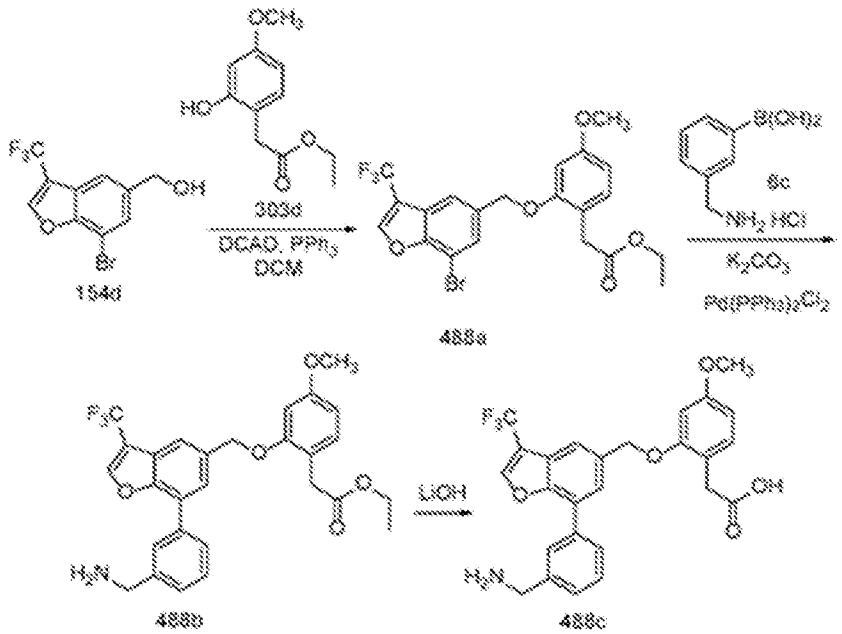
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (487a)

Compusul **487a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486a)** (220 mg, 0,463 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (114 mg, 0,556 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (192 mg, 1,389 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(487a)** (158 mg, 66% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H);); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,09, -112,59, -121,93; MS (ES+): 520,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (487b)

Compusul **487b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(487a)** (0,158 g, 0,304 mmoli) în THF (2 mL), acetonitril (1 mL), apă (1 mL) utilizând hidroxid de litiu monohidrat (0,038 g, 0,912 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(487b)** (121 mg, 81% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,55 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01, -112,91,-118,55. MS (ES+): 492,1 (M+1); (ES-): 490,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{18}F_5NO_4$.HCl: C, 56,88; H, 3,63; Cl, 6,72; N, 2,65; Găsit: C, 56,87; H, 3,48; Cl, 7,01; N, 2,78.

Schema 488 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (488c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (488a)

Compusul **488a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (2 g, 6,78 mmoli) în DCM (70 mL) utilizând trifenilfosfină (1,956 g, 7,46 mmoli), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetat de etil **(303d)** (1,710 g, 8,13 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,74 g, 7,46 mmoli) în DCM (70 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 120 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488a)** (1,738 g, 53% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,01 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,07 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,25.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (488b)

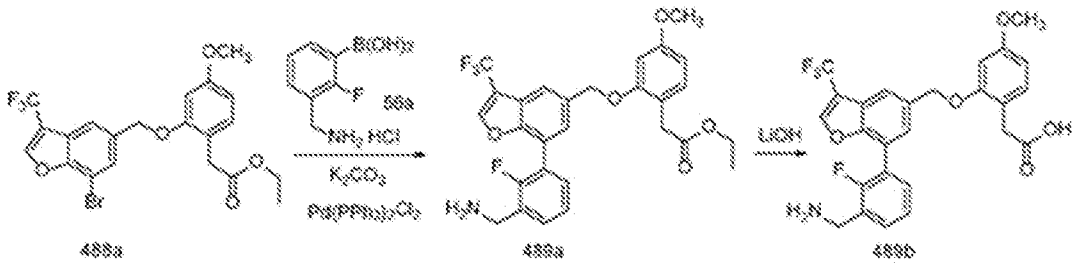
Compusul **488b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488a)** (225 mg, 0,462 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (104 mg, 0,554 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (191 mg, 1,385 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488b)** (135 mg, 57% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,63 (m, 4H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J= 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,91 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 0,97 (t, J= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08; MS (ES+): 514,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (488c)

Compusul **488c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488b)** (0,132g, 0,257 mmoli) în THF (1,54 mL), acetonitril (0,77 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de hidroxid de litiu monohidrat (0,771 mL, 0,771 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1%

de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(488c)** (117 mg, 94% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,91 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,10. MS (ES+): 486,1 (M+1); (ES-): 484,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{22}F_3NO_5$.HCl.H_2O: C, 57,84; H, 4,67; Cl, 6,57; N, 2,59; Găsit: C, 58,06; H, 4,41; Cl, 6,59; N, 2,73.

Schema 489 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (489b)

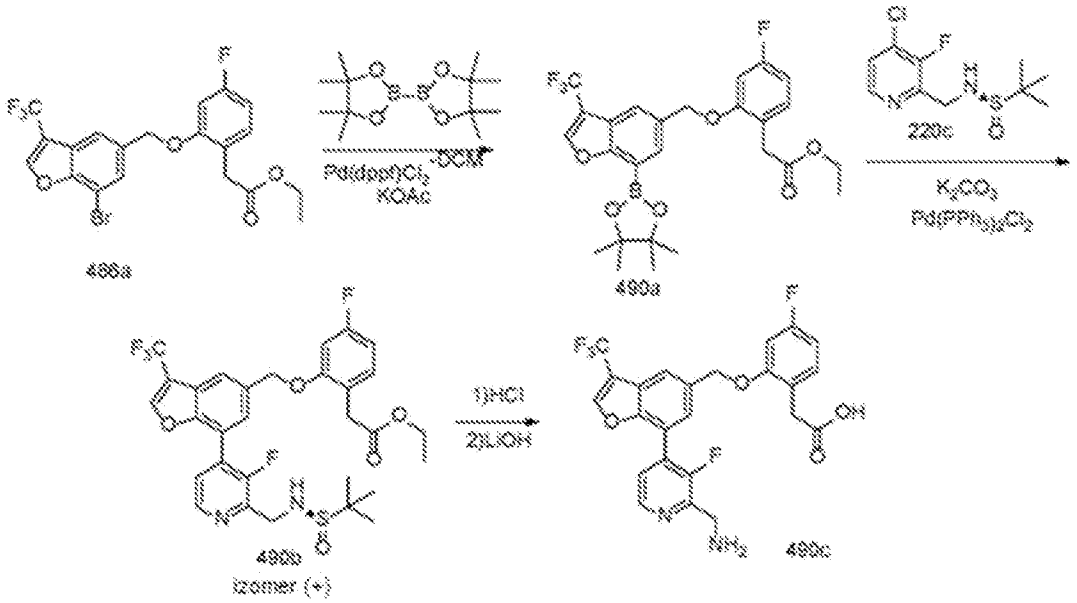
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil (489a)

Compusul **489a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488a)** (225 mg, 0,462 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (114 mg, 0,556 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (191 mg, 1,385 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(489a)** (140 mg, 57% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO d_6) δ-58,10, -121,91; MS (ES+): 532,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (489b)

Compusul **489b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(489a)** (0,137g, 0,258 mmoli) în THF (1,55 mL), acetonitril (0,773 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de hidroxid de litiu monohidrat (0,773 mL, 0,773 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(489b)** (115 mg, 89% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO d_6) δ -58,02, -118,53. MS (ES+): 504,1 (M+1); (ES-): 502,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{21}F_4NO_5$.HCl: C, 57,84; H, 4,11; Cl, 6,57; N, 2,59; Găsit: C, 57,47; H, 4,02; Cl, 6,53; N, 2,61.

Schema 490 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (490c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (490a)

Compusul **490a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(486a)** (1,5 g, 3,16 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (1,202 g, 4,73 mmoli), acetat de potasiu (0,929 g, 9,47 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,258 g, 0,316 mmoli) în dioxan anhidru (50 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(490a)** (1,46 g, 89% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-57,99, -112,64.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (490b)

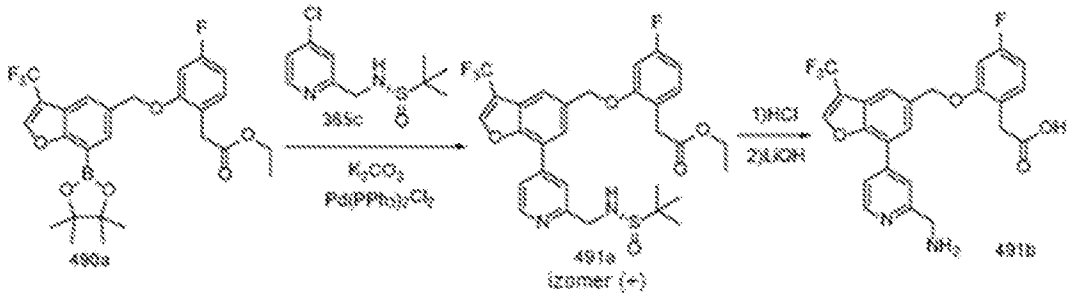
Compusul **490b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(490a)** (280 mg, 0,536 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (142 mg, 0,536 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0,080 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (222 mg, 1,608 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(490b)** (282 mg, 84% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,92 - 5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,42 (dd, *J* = 5,8, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).; MS (ES+): 625,1 (M+1);). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07, -112,54, -128,19; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,1, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (490c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(490b)** (280 mg, 0,448 mmoli) în THF (7,5 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4M în 1-4-dioxan, 0,224 mL, 0,897 mmoli), s-a agitat la

temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (5 mL), acetonitril (2,5 mL) și apă (2,5 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (105 mg, 2,501 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 21 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(490c)** (51 mg, 23% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,95 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,12 - 7,95 (m, 1H), 7,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,56 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -112,91, -128,49. MS (ES+): 493,1 (M+1); (ES-): 491,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{17}F_5N_2O_4$.HCl.0,5H_2O: C, 53,59; H, 3,56; Cl, 6,59; N, 5,21; Găsit: C, 53,53; H, 3,43; Cl, 6,62; N, 5,30.

Schema 491 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (491b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (491a)

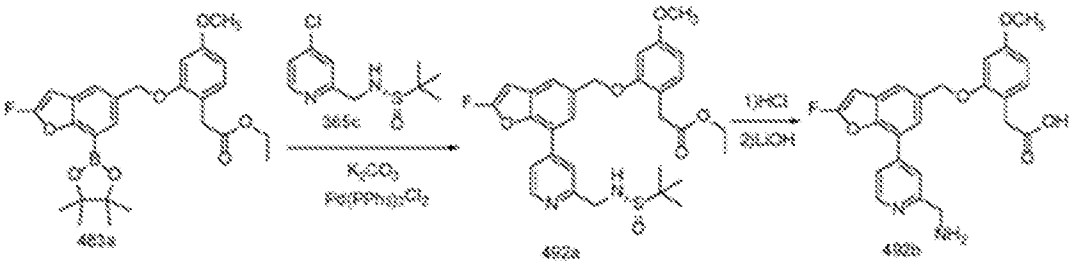
Compusul **491a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(490a)** (280 mg, 0,536 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (132 mg, 0,536 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0,080 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (222 mg, 1,608 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 6 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(491a)** (235 mg, 72% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 6,1, 4,1 Hz, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 607,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +10 (c = 0,15, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (491b)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(491a)** (231 mg, 0,381 mmoli) în THF (6 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4M în 1-4-dioxan, 0,190 mL, 0,762 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (4 mL), acetonitril (2 mL) și apă (2 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (84 mg, 1,999 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 21 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(491b)** (93 mg, 52% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,04 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H),

4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-57,80, -112,92. MS (ES+): 475,1 (M+1); (ES-): 473,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{18}F_4N_2O_4$•1,25HCl•1,5H_2O: C, 52,70; H, 4,10; Cl, 8,10; N, 5,12; Găsit: C, 52,50; H, 3,92; Cl, 8,50; N, 5,06.

Schema 492 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (492b)

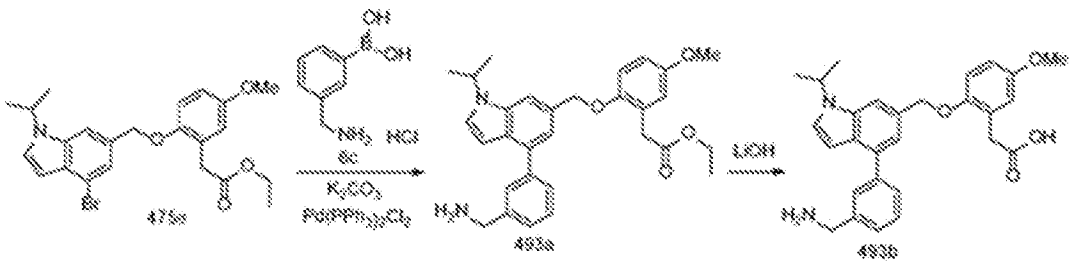
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil (492a)

Compusul **492a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(483a)** (260 mg, 0,537 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (132 mg, 0,537 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (57 mg, 0,081 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (223 mg, 1,611 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 15 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil **(492a)** (168 mg, 55% randament) sub forma unui ulei brun; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, *J* = 22,9, 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 31,6 Hz, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,56 - 6,43 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,37 (dd, *J* = 29,3, 4,9 Hz, 2H), 3,93 (qd, *J* = 7,1, 3,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,02 - 0,93 (m, 3H); MS (ES+): 569,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (492b)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (S)-etil **(492a)** (168 mg, 0,295 mmoli) în THF (5 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4.M în 1-4-dioxan, 0,148 mL, 0,591 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (5 mL), acetonitril (1 mL) și apă (1 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (62 mg, 1,477 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 48 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(492b)** (77 mg, 60% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,16. MS (ES+): 437,1 (M+1); (ES-): 435,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_5$,1,75HCl,2H2O: C, 53,75; H, 5,03; Cl, 11,57; N, 5,22; Găsit, 53,83; H, 4,80; Cl, 11,84; N, 5,19.

Schema 493



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (493b)

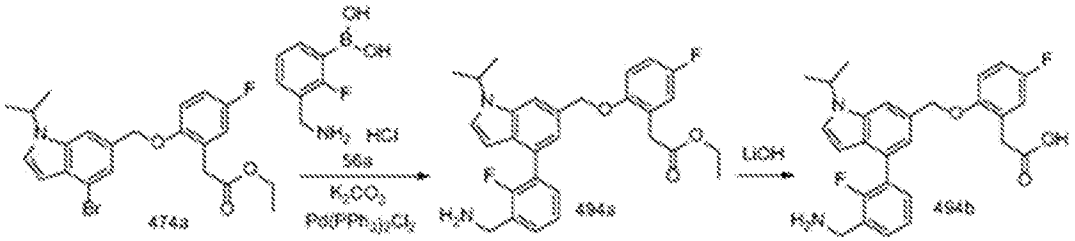
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil (493a)

Compusul **493a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil **(475e)** (100 mg, 0,217 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric (6c) (61 mg, 0,326 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15 mg, 0,022 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,197 mL, 0,652 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-6% în DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil **(493a)** (83 mg, 79% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 487 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic (493b)

Compusul **493b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetat de etil **(493a)** (83 mg, 0,171 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,426 mL, 0,853 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetic **(493b)** (60 mg, 77% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,81 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,50 (d, J= 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

Schema 494



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (494b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (494a)

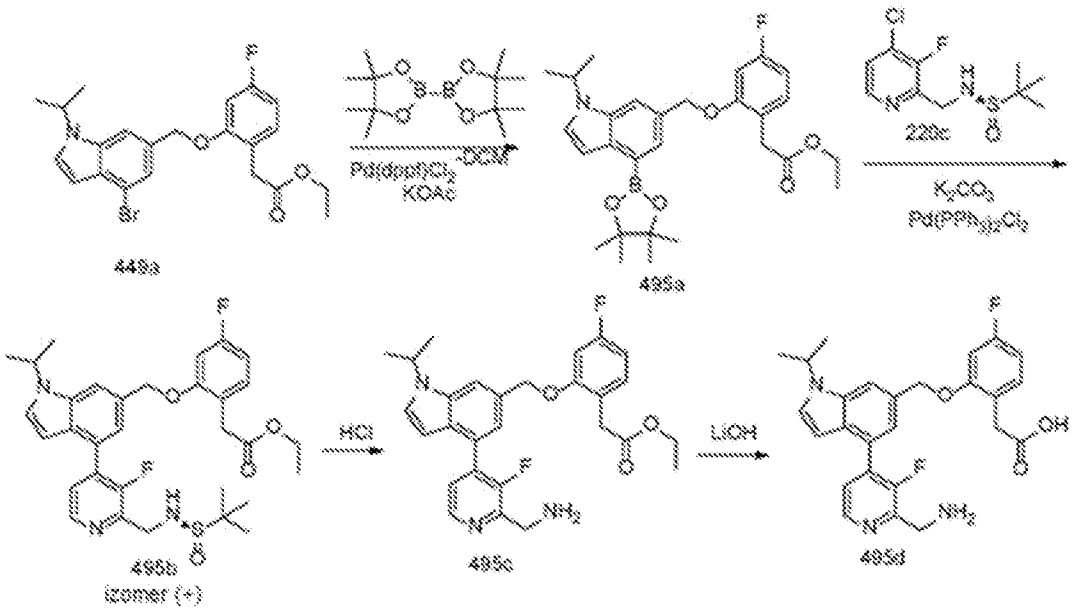
Compusul **494a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(474a)** (110 mg, 0,245 mmoli) în dioxan (4 mL)/apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (76 mg, 0,368 mmoli), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,025 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,223 mL, 0,736 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(494a)** (86 mg, 71% randament) sub forma unui ulei incolor; MS (ES+): 493 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (494b)

Compusul **494b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3 -(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(494a)** (86 mg, 0,175 mmoli) în MeOH (3 mL), utilizând o soluție apoasă 2 M de hidroxid de litiu (0,436 mL, 0,873 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(494b)** (63 mg, 78% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m,

1H), 6,28 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,47 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,06, -124,61; MS (ES+): 465 (M+1), (ES-): 463 (M-1).

Schema 495



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(-aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (495d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (495a)

Compusul **495a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(449a)** (0,7 g, 1,56 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,60 g, 2,34 mmoli), acetat de potasiu (0,46 g, 4,68 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,19 g, 0,23 mmoli) în dioxan anhidru (15 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc/MeOH=9:1 în hexan de la 0-10%] 2-(4-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(495a)** (0,6 g, 78% randament) sub forma unui ulei galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,33 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (495b)

Compusul **495b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(495a)** (300 mg, 0,61 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (192 mg, 0,73 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0,045 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (251 mg, 1,82 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(495b)** (300 mg, 83% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+) 598,3 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +22 (c = 0,1, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (495c)

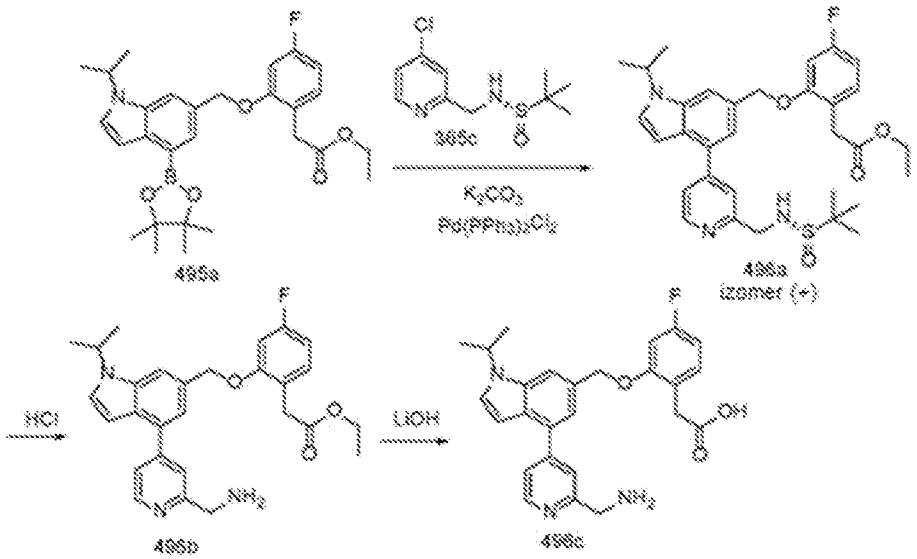
Compusul **495c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(495b)** (300 mg, 0,50 mmoli) în DCM (4 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,38 mL, 1,51 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-

((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(495c)** (200 mg, 81% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 494,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (495d)

Compusul **495d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(495c)** (200 mg, 0,41 mmoli) în THF/MeOH (8 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (136 mg, 3,24 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C-18, 50 g, coloană eluând cu acetonitril în apă 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(495d)** (140 mg, 74% randament) sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,44, -130,73; MS (ES+): 466,20 (M+1); (ES-): 464,20 (M-1).

Schema 496



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (496c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (496a)

Compusul **496a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(495a)** (300 mg, 0,61 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (179 mg, 0,73 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64 mg, 0,09 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (251 mg, 1,82 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%) 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(496a)** (300 mg, 85% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 580,3 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +21 (c = 0,1, MeOH).

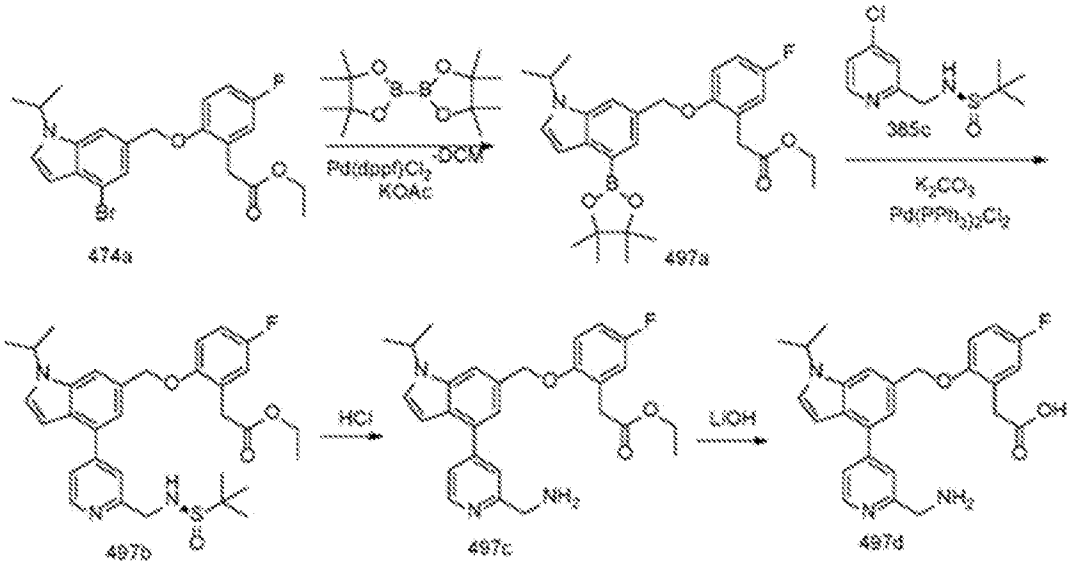
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (496b)

Compusul **496b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(496a)** (300 mg, 0,52 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,39 mL, 1,55 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(496b)** (200 mg, 81% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 476,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (496c)

Compusul **496c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(496b)** (200 mg, 0,42 mmoli) în THF/MeOH (8 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (141 mg, 3,36 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C-18 (50 g), eluând cu acetonitril în apă 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(496c)** (140 mg, 74% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,91; MS (ES+): 448,20 (M+1); (ES-): 446,15 (M-1).

Schema 497



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (497d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (497a)

Compusul **497a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(474a)** (0,57 g, 1,271 mmoli), utilizând bis(pinacolato)dibor (0,484 g, 1,907 mmoli), acetat de potasiu (0,374 g, 3,81 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM(0,104 g, 0,127 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de azot și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil în hexani 0-6%) 2-(5-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(497a)** (471 mg, 75% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 6,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,85 - 4,67 (m, 1H), 4,01 (qd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,26; LC-MS: t = 3,23 min; MS (ES+): 496 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (497b)

Compusul **497b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(497a)** (224 mg, 0,452 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (145 mg, 0,588 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0,045 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,411 mL, 1,357 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-

1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(497b)** (255 mg, 97% randament) sub forma unui ulei portocaliu; MS (ES+) 580 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +40 (c = 0,01, MeOH).

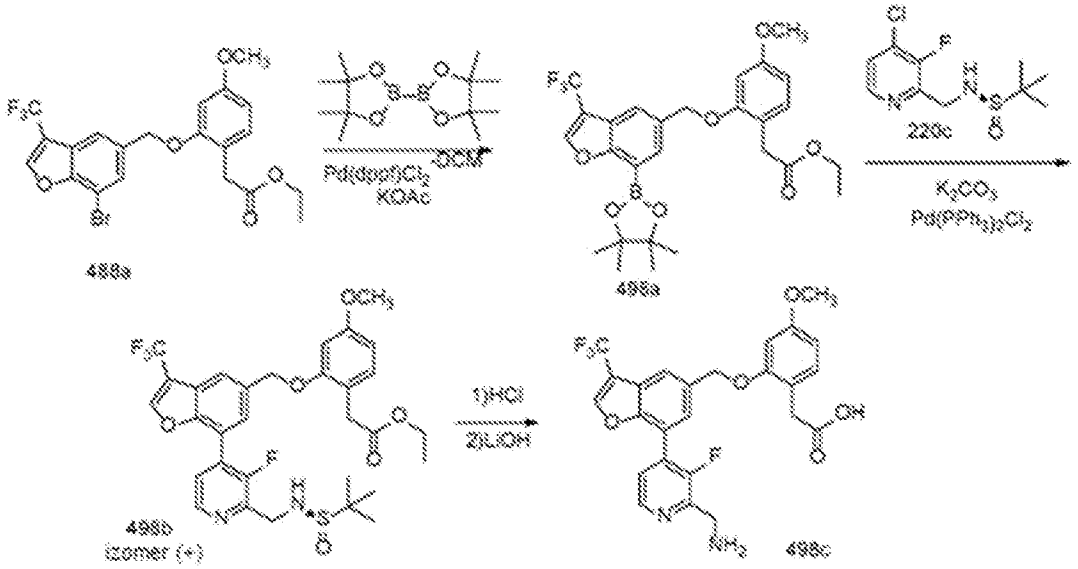
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (497c)

Compusul **497c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(497b)** (255 mg, 0,440 mmoli) în DCM (4 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,275 mL, 1,100 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(497c)** (148 mg, 71% randament) sub forma unui semisolid galben; MS (ES+): 476 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (497d)

Compusul **497d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(497c)** (148 mg, 0,311 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție de soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,778 mL, 1,556 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă (C-18, 100g, coloană eluând cu acetonitril în apă 0-60%) acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(497d)** (50 mg, 36% randament) ca bază liberă sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 3H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125,21; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{26}H_{26}FN_3O_3$,0,75H_2O: C, 67,74; H, 6,01; N, 9,11; Găsit: C, 67,54; H, 5,99; N, 9,13.

Schema 498 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (498c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (498a)

Compusul **498a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de etil **(488a)** (0,9 g, 1,847 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (0,704 g, 2,77 mmoli), acetat de potasiu (0,544 g, 5,54 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,151 g, 0,185 mmoli) în dioxan anhidru (50 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(498a)** (797 mg, 81% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz,

1H), 5,24 (s, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99.

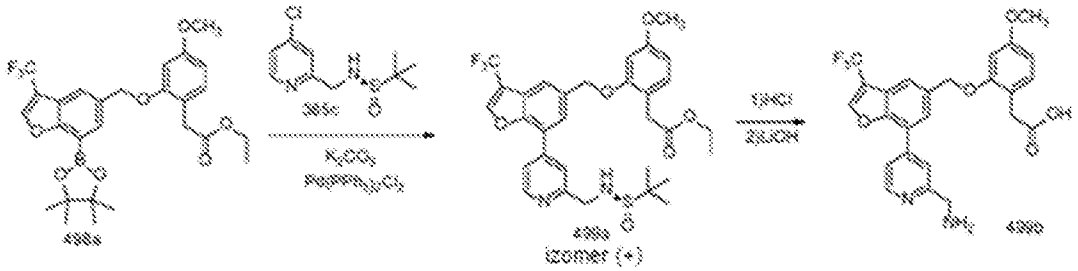
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil (498b)

Compusul **498b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(498a)** (265 mg, 0,496 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (131 mg, 0,496 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52,2 mg, 0,074 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (206 mg, 1,488 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(498b)** (203 mg, 64% randament) sub forma unui ulei brun. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 - 8,87 (m, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,84 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -128,17; MS (ES+): 637,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +25,10 (c = 0,255, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (498c)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(498b)** (200 mg, 0,314 mmoli) în THF (5,25 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4.M în 1-4-dioxan, 0,157 mL, 0,628 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (3,5 mL), acetonitril (1,75 mL) și apă (1,75 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (73 mg, 1,75 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 21 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(498c)** (22 mg, 14% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,03, -128,47; MS (ES+): 505,1 (M+1); (ES-): 503,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{20}F_4N_2O_5$.HCl,1,75H_2O: C, 52,46; H, 4,31; Cl, 6,19; N, 4,89; Găsit: C, 52,52; H, 4,00; Cl, 6,36; N, 5,16.

Schema 499 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (499b)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil (499a)

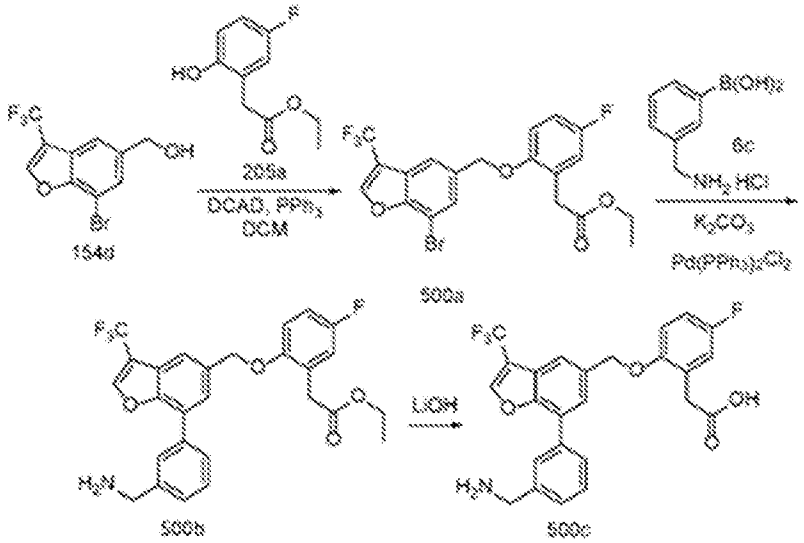
Compusul **499a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(498a)** (265 mg, 0,496 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (122 mg, 0,496 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52,2 mg, 0,074 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (206 mg, 1,488 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-

dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(499a)** (147 mg, 48% randament) sub forma unui ulei brun. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,38 (dd, *J* = 6,1, 4,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,05; MS (ES+): 619,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +16,84 (c = 0,095, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic (499b)

La o soluție agitată de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(499a)** (140 mg, 0,226 mmoli) în THF (3,75 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4,0 M în 1-4-dioxan, 0,113 mL, 0,453 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (2,5 mL), acetonitril (1,25 mL) și apă (1,25 mL) și s-a adăugat hidroxid de litiu monohidrat (52,5 mg, 1,25 mmoli). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 21 h la temperatura camerei și s-a concentrat pentru a îndepărta THF și acetonitril. Reacția s-a diluat cu apă (2 mL) și s-a acidificat la pH 4 utilizând HCl 1M. Solidul separat s-a decantat și s-a purificat prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] pentru a da acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetic **(499b)** (67 mg, 61% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,44 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,00; MS (ES+): 487,1 (M+1); (ES-): 485,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_3N_2O_5$,1,5HCl,3H_2O: C, 50,45; H, 4,83; Cl, 8,94; N, 4,71; Găsit: C, 50,32; H, 4,63; Cl, 8,70; N, 4,38.

Schema 500 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (500c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (500a)

Compusul **500a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)** (1g, 3,39 mmoli) în DCM (35 mL) utilizând trifenilfosfină (0,978 g, 3,73 mmoli), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(205a)** (0,806 g, 4,07 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,369 g, 3,73 mmoli) în DCM (35 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0 la 20% în hexani) 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(500a)** (1,16 g, 72,0% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s,

2H), 7,23 - 6,98 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,23, -123,71.

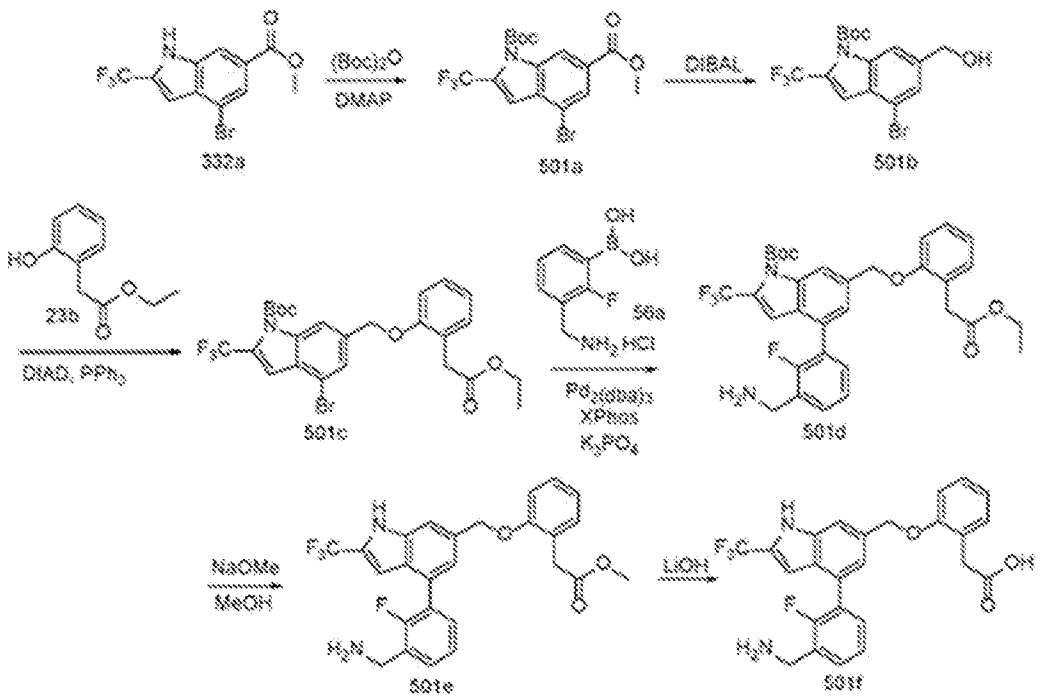
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (500b)

Compusul **500b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(500a)** (225 mg, 0,473 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (106 mg, 0,568 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,8 mg, 0,071 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (196 mg, 1,420 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(500b)** (135 mg, 57% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 - 8,82 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,97 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 502,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (500c)

Compusul **500c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(500b)** (0,13 g, 0,259 mmoli) în THF (1,6 mL), acetonitril (0,8 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de hidroxid de litiu monohidrat (0,8 mL, 0,8 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 24 ore. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(500c)** (85 mg, 69% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,98, -123,90; MS (ES+): 474,1 (M+1); (ES-): 472,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 57,87; H, 4,08; Cl, 6,83; N, 2,70; Găsit: C, 58,06; H, 3,96; Cl, 6,62; N, 2,72.

Schema 501



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (501f)

Etapa 1: Prepararea de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilat de 1-*terț*-butil 6-metil (501a)

La o suspensie de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-carboxilat de metil **(332a)** (1,05 g, 3,26 mmoli) și $(Boc)_2O$ (1,067 g, 4,89 mmoli) în DCM (20 mL) la temperatura camerei s-a adăugat DMAP (0,040 g, 0,326 mmoli) s-a agitat timp de 1 h la temperatura camerei și s-a stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (25 mL). Stratul organic s-a separat, s-a spălat cu saramură (25 mL), s-a uscat, s-a filtrat și s-a concentrat în vid. Reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, coloană de 24 g, eluând cu EtOAc 0-3% în hexan) pentru a da 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilat de 1-*terț*-butil 6-metil **(501a)** (1,31 g, 95% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 - 8,76 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 43,0, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 36,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,65 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,51.

Etapa 2: Prepararea de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (501b)

Compusul **501b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 212 din 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilat de 1-*terț*-butil 6-metil **(501a)** (1,31 g, 3,10 mmoli) în DCM (15 mL) utilizând DIBAL-H 1 M în DCM (7,76 mL, 7,76 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu EtOAc 0-15% în hexan) 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil **(501b)** (0,89 g, 73% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,06; MS (ES-): 292/294 (M-Boc-1).

Etapa 3: Prepararea de 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-IH-indol-1-carboxilat de terț-butil (501c)

Compusul **501c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil **(501b)** (0,89 g, 2,258 mmoli) în toluen (20 mL) utilizând trifenilfosfină (1,184 g, 4,52 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,407 g, 2,258 mmoli) și DIAD (0,913 g, 4,52 mmoli) în toluen (5 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, coloană de 24 g, eluând cu EtOAc în hexani de la 0-5%) 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil **(501c)** (0,84 g, 67% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 44,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 34,6 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (qd, J = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,18; MS (ES-): 454/456 (M-Boc -1).

Etapa 4: Prepararea de 4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (501d)

Compusul **501d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de terț-butil **(501c)** (193 mg, 0,347 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând clorhidrat de acid 3-(aminometil)-2-fluorofenilboric **(56a)** (107 mg, 0,520 mmoli), o soluție de soluție apoasă 1,27 M de K_3PO_4 (0,546 mL, 0,694 mmoli) în apă, $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0,035 mmoli), XPhos (33 mg, 0,069 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu MeOH în DCM de la 0-3%] 4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil **(501d)** (220 mg, 106% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,61 (td, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 9,3, 6,3 Hz, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 - 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 1,64 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,88, -122,89; MS (ES+): 601 (M+1).

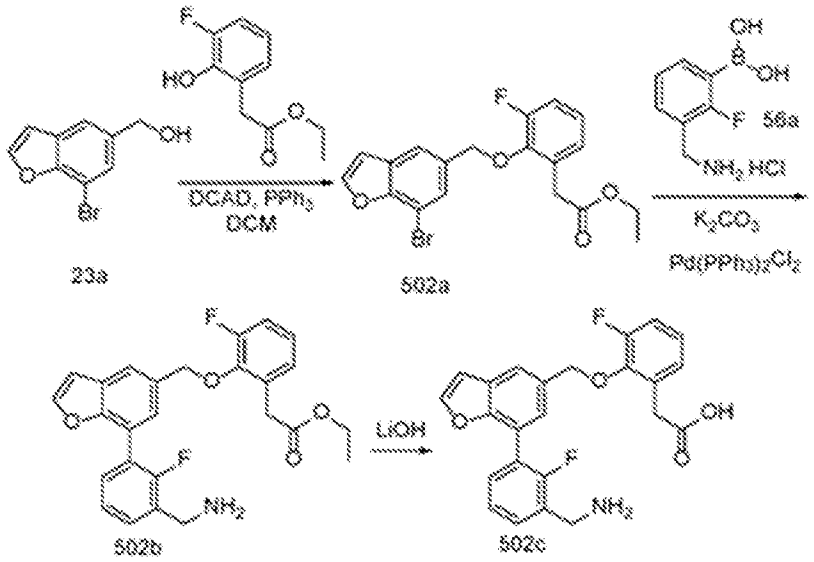
Etapa 5: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil (501e)

La o soluție de 4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilat de terț-butil **(501d)** (220 mg, 0,366 mmoli) în MeOH (5 mL) s-a adăugat NaOMe (25 % gr. în MeOH) (0,251 mL, 1,099 mmoli), s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h și s-a evaporat la sec pentru a da 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(501e)** (134 mg, 75% randament) sub forma unui ulei galben pal, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 487 (M+1), (ES-): 485 (M-1).

Etapa 6: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (501f)

Compusul **501f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de metil **(501e)** (134 mg, 0,275 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,413 mL, 0,826 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu acetonitril 0-60% în apă] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(501f)** (50 mg, 38% randament) litiu salt sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 14,4, 6,9 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,39 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,88, -121,66; MS (ES+): 472 (M+1), (ES-): 471 (M-1).

Schema 502 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (502c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (502a)

Compusul **502a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromobenzofuran-5-il)metanol **(23a)** (699 mg, 3,08 mmoli) în DCM (8 mL) utilizând trifenilfosfină (801 mg, 3,05 mmoli), 2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil (604 mg, 3,05 mmoli; CAS#1261451-84-6) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1,15 g, 3,13 mmoli) în DCM (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 24 g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(502a)** (633 mg, 51% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 11,8, 6,1, 3,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 5,20 - 5,05 (m, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ-129,82.

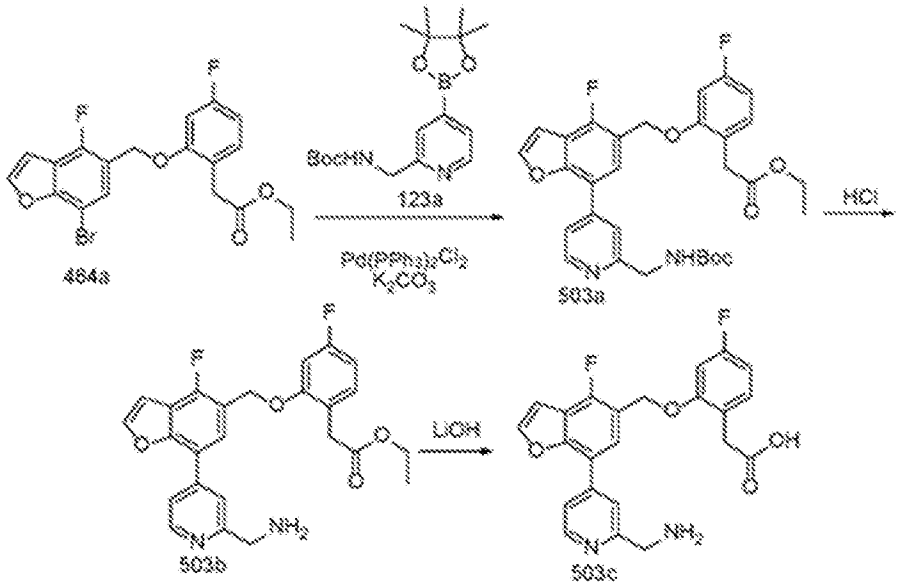
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (502b)

Compusul **502b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(502a)** (150 mg, 0,368 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (93 mg, 0,553 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (39 mg, 0,055 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (153 mg, 1,105 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 12g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (502b) (149 mg, 90% randament) sub forma unui ulei galben. MS (ES+): 452,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (502c)

Compusul **502c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(502b)** (149 mg, 0,330 mmoli) în THF/acetonitril (6 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu monohidrat (82 mg, 1,954 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C18, 50 g, eluând cu soluție apoasă 0,1% de HCl în apă și acetonitril de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic **(502c)** (79 mg, 57% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 2H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 - 7,58 (m, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,58, -129,89. MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4$,1,1HCl,1,25H_2O: C, 59,31; H, 4,69; Cl, 8,02; N, 2,88; Găsit: C, 59,32; H, 4,59; Cl, 7,94; N, 3,06.

Schema 503 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (503c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (503a)

Compusul **503a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484a)** (177 mg, 0,416 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (145 mg, 0,434 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44 mg, 0,062 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (173 mg, 1,249 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%) 2-(2-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(503a)** (193 mg, 84% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 553,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (503b)

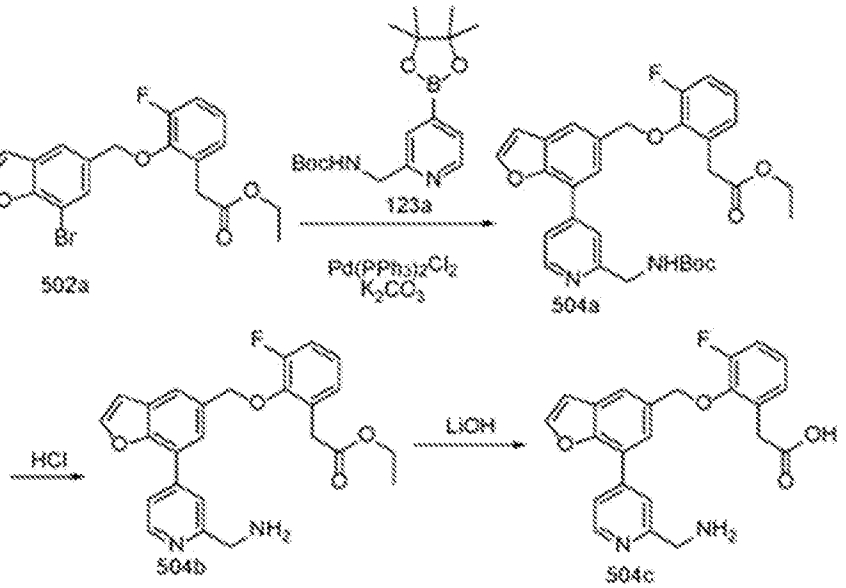
Compusul **503b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(503a)** (193 mg, 0,349 mmoli) în etanol (6 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,873 mL, 3,49 mmoli) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(503b)** (127 mg, 80% randament) sub forma unui solid galben. MS (ES+): 453,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (503c)

Compusul **503c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(503b)** (127

mg, 0,281 mmoli) în MeOH / THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de LiOH (78 mg, 1,859 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (**503c**) (78 mg, 66% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,31 - 8,21 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 - 7,92 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,82, -121,04. MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,9HCl,2H_2O: C, 52,15; H, 4,55; Cl, 12,72; N, 5,29; Găsit: C, 52,50; H, 4,26; Cl, 12,88; N, 5,45.

Schema 504 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (504c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (504a)

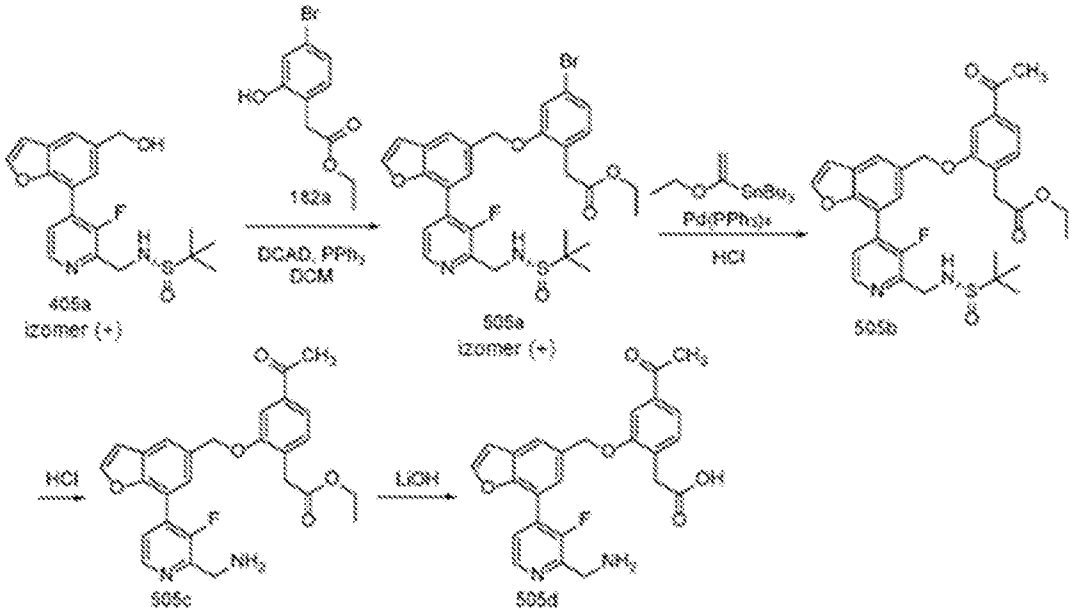
Compusul **504a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(502a)** (163 mg, 0,4 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamat de *terț*-butil **(123a)** (169 mg, 0,506 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 mg, 0,06 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (166 mg, 1,201 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de argon încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%) 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(504a)** (214 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 535,2 (M+1). Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(504b)** Compusul **504b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(504a)** (214 mg, 0,4 mmoli) în etanol (6 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (1,0 mL, 4 mmoli) și agitând la temperatura camerei pentru 72 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-90%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(504b)** (70 mg, 40% randament) sub forma unui ulei incolor. MS (ES+): 435,1 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (504c)

Compusul **504c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(504b)** (70 mg, 0,161 mmoli) în MeOH / THF (6 mL fiecare) utilizând o soluție de LiOH (65 mg, 1,549 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu

fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic **(504c)** (45 mg, 69% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 3H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,81. MS (ES+): 407,1 (M+1); MS (ES-): 405,2 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,9HCl,1,5H_2O: C, 54,95; H, 4,79; Cl, 13,40; N, 5,57; Găsit: C, 54,86; H, 4,56; Cl, 13,21; N, 5,60.

Schema 505 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (505d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (505a)

Compusul **505a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(405a)** (900 mg, 2,391 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (776 mg, 2,96 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(182a)** (590 mg, 2,277 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 1087 mg, 2,96 mmoli) în DCM (30 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil 0 la 50% în hexani) 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(505a)** (710 mg, 51% randament) sub forma unei gume gălbui deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,05 (m, 3H), 5,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,02; MS (ES+): 617,20; Rotație optică $[\alpha]_D$ = +19,78 (c = 0,445, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil (505b)

Compusul **505b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 262 din 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(505a)** (650 mg, 1,053 mmoli) în toluen (15 mL) utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (0,469 mL, 1,316 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0,105 mmoli) și încălzind la reflux timp de 24 h în atmosferă de azot, urmată de hidroliză utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (1,053 mL, 3,16 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu 0% la 50% la 100% în 9:1 acetat de etil/metanol în hexani) 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(505b)** (32 mg, 5%); MS (ES+): 581,20 (M+1).

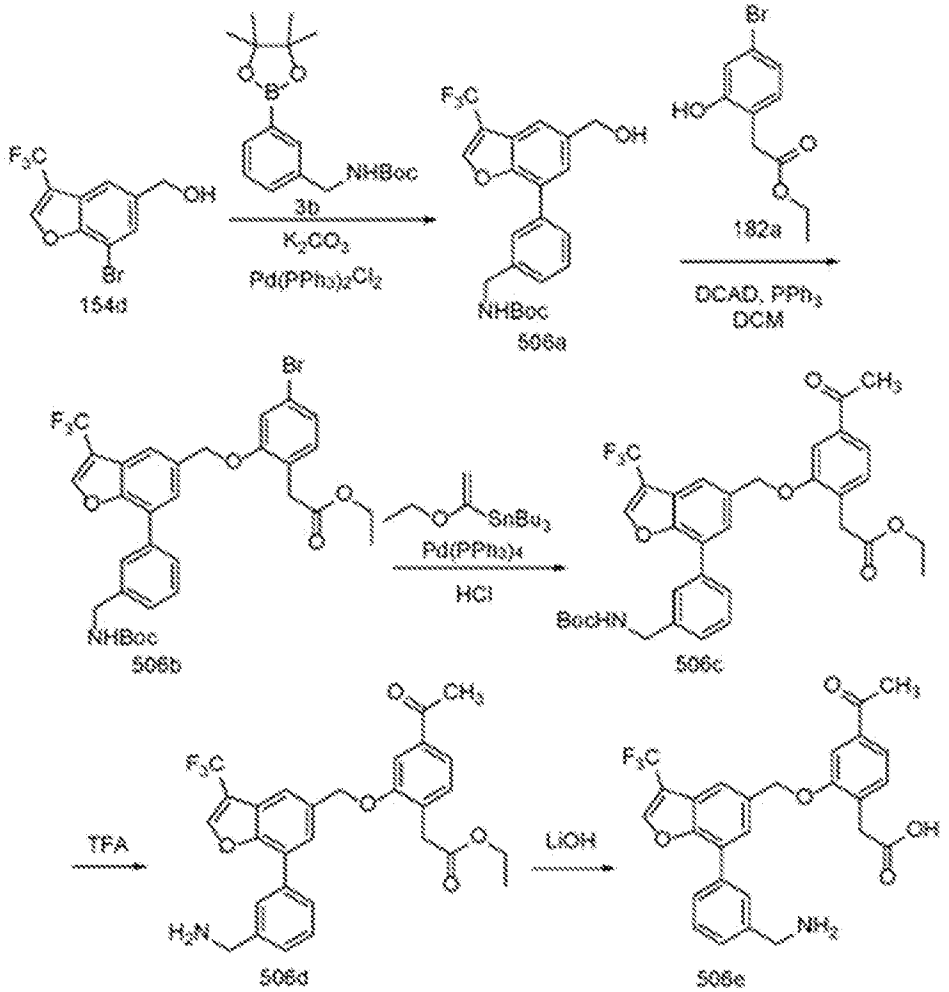
Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (505c)

La o soluție de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (S)-etil **(505b)** (30 mg, 0,052 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat HCl 3 N (0,052 mL, 0,155 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(505c)** care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare fără altă purificare.

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (505d)

Compusul **505d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(505c)** (25 mg, 0,052 mmoli) în THF/MeOH (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (18 mg, 0,416 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 50%] acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (505d) (4 mg, 19% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,28; MS (ES+): 449,15 (M+1).

Schema 506 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (506e)

Etapa 1: Prepararea de 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil (506a)

Compusul **506a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol **(154d)(1,0** g, 3,39 mmoli) în dioxan (30 mL) utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(3b)** (1,129 g, 3,39 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (357 mg, 0,508 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (1,405 g, 10,17 mmoli)) în apă (3 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (40g), eluând cu acetat de etil 0 la 35% în hexani)] pentru a da 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(506a)** (1,05 g, 74% randament) sub forma unui solid gumos brun deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (dq, *J* = 12,6, 7,0, 6,2 Hz, 2H), 7,40 - 7,23 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,10; MS (ES+): 444,1 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (506b)

Compusul **506b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de *terț*-butil **(506a)** (550 mg, 1,305 mmoli) în DCM (20 mL) utilizând trifenilfosfină (445 mg, 1,697 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil **(182a)** (338 mg, 1,305 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 623 mg, 1,697 mmoli) în DCM (20 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil 0 la 25% în hexani) pentru a da 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(506b)** (695 mg, 80% randament) sub forma unui ulei brun deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 - 8,78 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07.

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (506c)

Compusul **506c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 262 din 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(506b)** (570 mg, 0,860 mmoli) în toluen (20 mL) utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (0,383 mL, 1,075 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (99 mg, 0,086 mmoli) și încălzind la reflux timp de 24 h în atmosferă de azot, urmată de hidroliză utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (0,86 mL, 2,58 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0-35%] pentru a da 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(506e)** (290 mg, 5% randament) sub forma unui ulei limpede. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,68 - 7,32 (m, 6H), 5,40 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -58,08.

Etapa 4: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (506d)

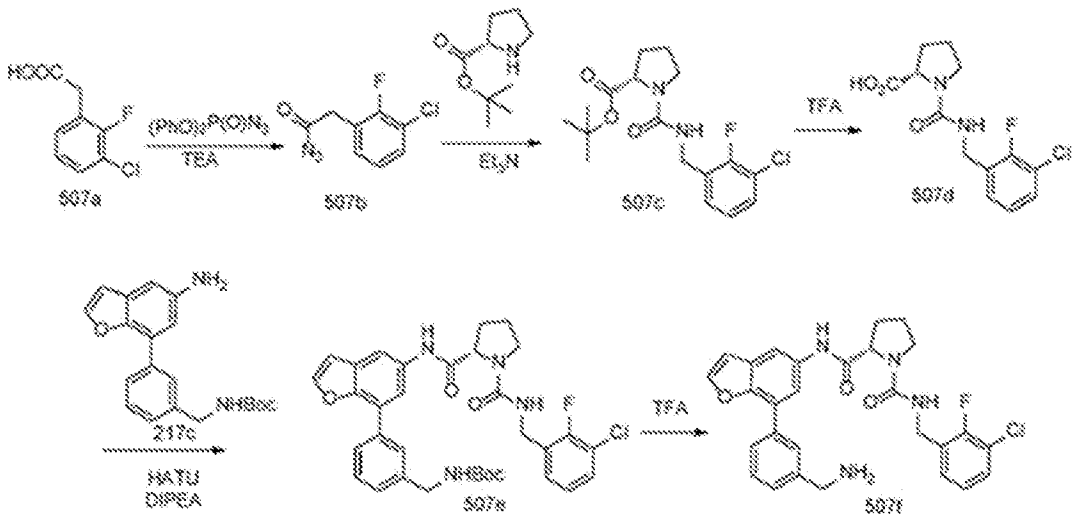
Compusul **506d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*terț*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(506e)** (270 mg, 0,432 mmoli) în DCM (6,5 mL) utilizând TFA (0,665 mL, 8,63 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (**506d**) (225 mg, 99% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,06; MS (ES+): 526,2 (M+1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (506e)

Compusul **506e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(506d)** (220 mg, 0,419 mmoli) în THF (2,5 mL), acetonitril (1,25 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de hidroxid de litiu monohidrat (1,25 mL, 1,25 mmoli) și agitând reacția timp de 24 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 100%] pentru a da acid 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-

(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(506e)** (167 mg, 80% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 3H), 7,68 - 7,54 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,51 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01; MS (ES+): 498,2 (M+1).

Schema 507 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă (507f)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetil azidă (507b)

Difenil fosforil azidă (1,182 mL, 5,30 mmoli) s-a adăugat la o suspensie de acid 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetic (507a) (1 g, 5,30 mmoli), TEA (0,739 mL, 5,30 mmoli) în toluen (15 mL), s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 h. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid, apoi s-a purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pe silica gel (4g, DCM) dând 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetil azidă **(507b)** (1,1 g, 97% randament). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 3,92 (s, 2H).

Etapa 2: Prepararea de 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilat de (S)-*terț*-butil (507c)

O suspensie de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetil azidă **(507b)** (1,1 g, 5,15 mmoli)în toluen (20 mL) s-a încălzit la reflux timp de 1,5 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a adăugat trietilamină (1,436 mL, 10,30 mmoli), pirolidină-2-carboxilat de (S)-*terț*-butil (882 mg, 5,15 mmoli) în THF (10 mL) urmată de agitare la TC timp de 1,5 h. Amestecul s-a concentrat, reziduul obținut s-a purificat prin cromatografie [silica,(40g), eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (1:0 la 1:1)] pentru a da 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilat de (S)-*terț*-butil (507c) (1,45 g, 4,06 mmoli, 79% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (q, *J* = 6,8, 6,3 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,94 - 1,67 (m, 3H), *1,36 (d, J* = 1,1 Hz, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,15; MS (ES+): 379,1(M+Na).

Etapa 3: Prepararea de acid (S)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilic (507d)

Compusul **507d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilat de (S)-*terț*-butil **(507c)** (1,42g, 3,98 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând TFA (4,60 mL, 59,7 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare acid (S)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilic **(507d)** (1,19 g, 99% randament) sub formă de spumă incoloră, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare. MS (ES+): 301,1(M+1).

Etapa 4: Prepararea de 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil (507e)

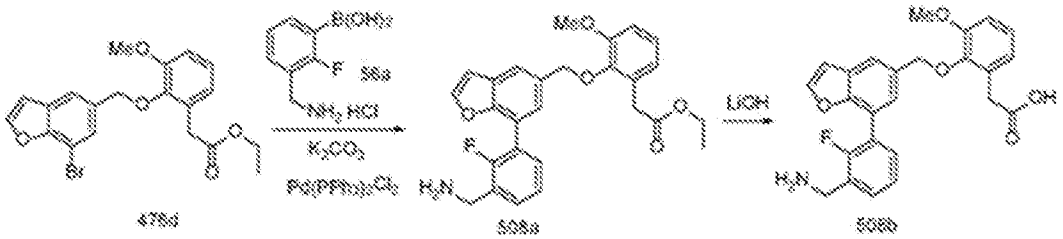
Compusul **507e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 4 a Schemei 1 din acid (S)-1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxilic **(507d)** (80 mg, 0,266 mmoli) în DMF (1 mL) utilizând 3-(5-aminobenzofuran-7-il)benzilcarbamat de terț-butil **(217c)** (90 mg, 0,266 mmoli), DIPEA (0,185 mL, 1,064 mmoli) și HATU (152 mg, 0,399 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu acetat de etil 0 la 50% /Hexan)

dând 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-terț-butil **(507e)** (22 mg, 13% randament) sub forma unei gume brun deschis. MS (ES+): 643,2 (M+Na).

Etapa 5: Prepararea de (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă (507f)

Compusul **507f** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobenzil)carbamoil)pirolidină-2-carboxamido)benzofuran-7-il)benzilcarbamat de (S)-*terț*-butil **(507e)** (21 mg, 0,034 mmoli) în DCM (0,6 mL) utilizând TFA (0,052 mL, 0,676 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobenzil)pirolidină-1,2-dicarboxamidă (**507f**) (9 mg, 51% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,04 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (dt, *J* = 15,5, 7,7 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, schimbabil cu D_2O), 4,53 - 4,04 (m, 5H), 3,63 - 3,36 (m, 2H), 2,21 - 1,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,16; MS (ES+): 521,2 (M+1); (ES-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+C1).

Schema 508 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (508b)

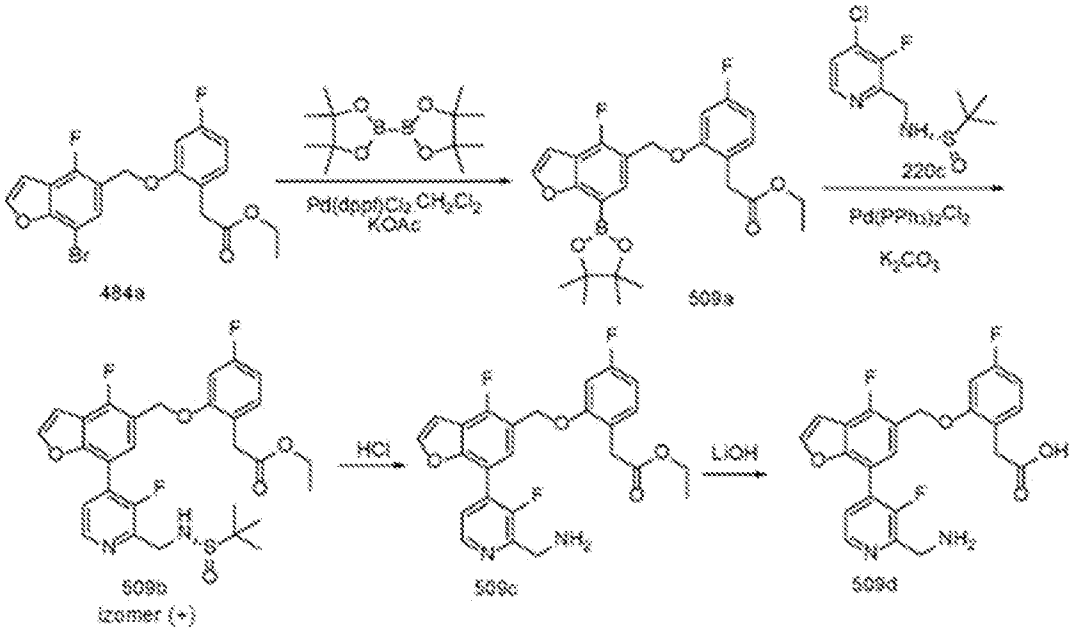
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil (508a)

Compusul **508a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476d)** (160 mg, 0,382 mmoli) în dioxan (4 mL), apă (1 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (118 mg, 0,572 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0,038 mmoli) și o soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,347 mL, 1,145 mmoli) în atmosferă de N_2 încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 12 g, eluând cu MeOH 0-3% în DCM) 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(508a)** (127 mg, 72% randament) sub forma unui ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 3H), 6,82 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 121,88; LC-MS: t = 2,16 min; MS (ES+): 464 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (508b)

Compusul **508b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(508a)** (127 mg, 0,274 mmoli) în MeOH (3 mL) utilizând o soluție apoasă 2,0 M de LiOH (0,685 mL, 1,370 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (100 g), eluând cu MeCN 0-60% în H_2O conținând HCl 0,1%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic **(508b)** (60 mg, 50% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,58; MS (ES+): 436 (M+1), (ES-): 434 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}FNO_5$,1,1HCl.H_2O: C, 60,84; H, 5,13; Cl, 7,90; N, 2,84; Găsit: C, 61,09; H, 4,94; Cl, 7,78; N, 3,15.

Schema 509 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (509d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (509a)

Compusul **509a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(484a)** (299 mg, 0,703 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (268 mg, 1,055 mmoli), acetat de potasiu (207 mg, 2,109 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (86 mg, 0,105 mmoli) în dioxan anhidru (12 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 95 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(509a)** (265 mg, 80% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65, -118,76.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (509b)

Compusul **509b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(509a)** (262 mg, 0,555 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**220c**) (191 mg, 0,721 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (58 mg, 0,083 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (230 mg, 1,664 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(509b)** (319 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 575,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +18,56 (c = 0,485, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (509c)

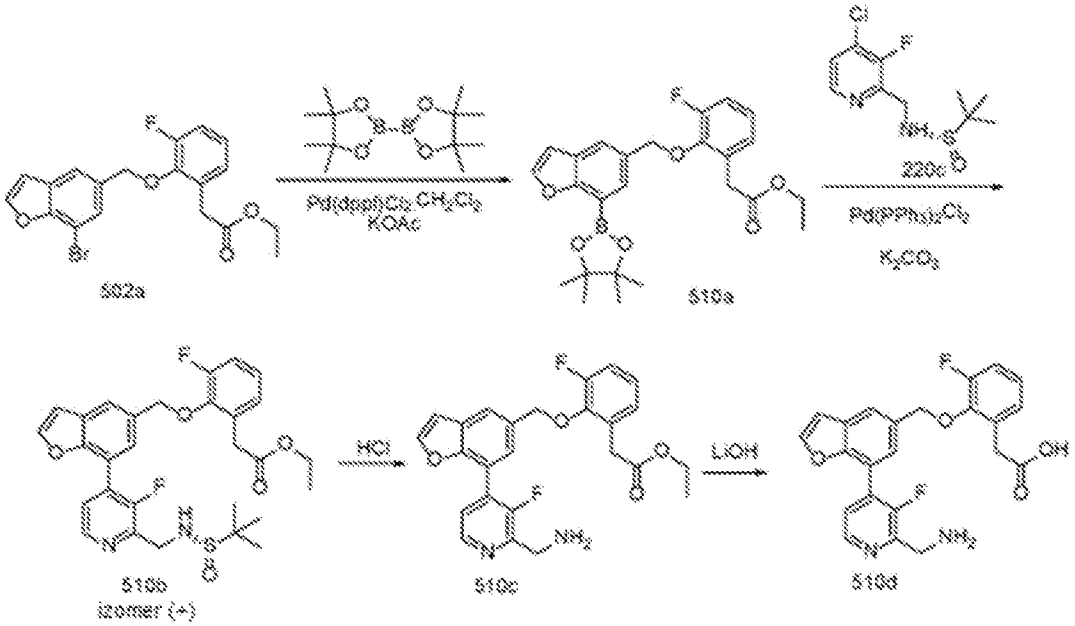
Compusul **509c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(509b)** (310 mg, 0,539 mmoli) în etanol (8 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,8 mL, 3,20 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA-80/DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(509c)** (143 mg, 56% randament) sub formă de ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d,

J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 9,7, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,7, 6,5 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,55, -121,74, -130,73. MS (ES+): 471,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (509d)

Compusul **509d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(509c)** (140 mg, 0,298 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând LiOH (60 mg, 1,430 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(509d)** (89 mg, 68% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,84 - 8,48 (m, 4H), 8,29 - 8,11 (m, 1H), 7,91 - 7,66 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,87, - 121,02, -128,52; MS (ES+): 443,1 (M+1); MS (ES-): 441,1 (M-1).

Schema 510 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (510d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (510a)

Compusul **510a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(502a)** (338 mg, 0,830 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (316 mg, 1,245 mmoli), acetat de potasiu (244 mg, 2,490 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,124 mmoli) în dioxan anhidru (12 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 95 °C peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(510a)** (305 mg, 81% randament) sub forma unui ulei transparent. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 11,7, 6,1, 3,8 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 3,3, 2,4 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,09 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,76.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (510b)

Compusul **510b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(510a)** (300 mg, 0,660 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (227 mg, 0,858 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (70 mg, 0,099 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(510b)** (368 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 557,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +18,69 (c = 0,76, MeOH).

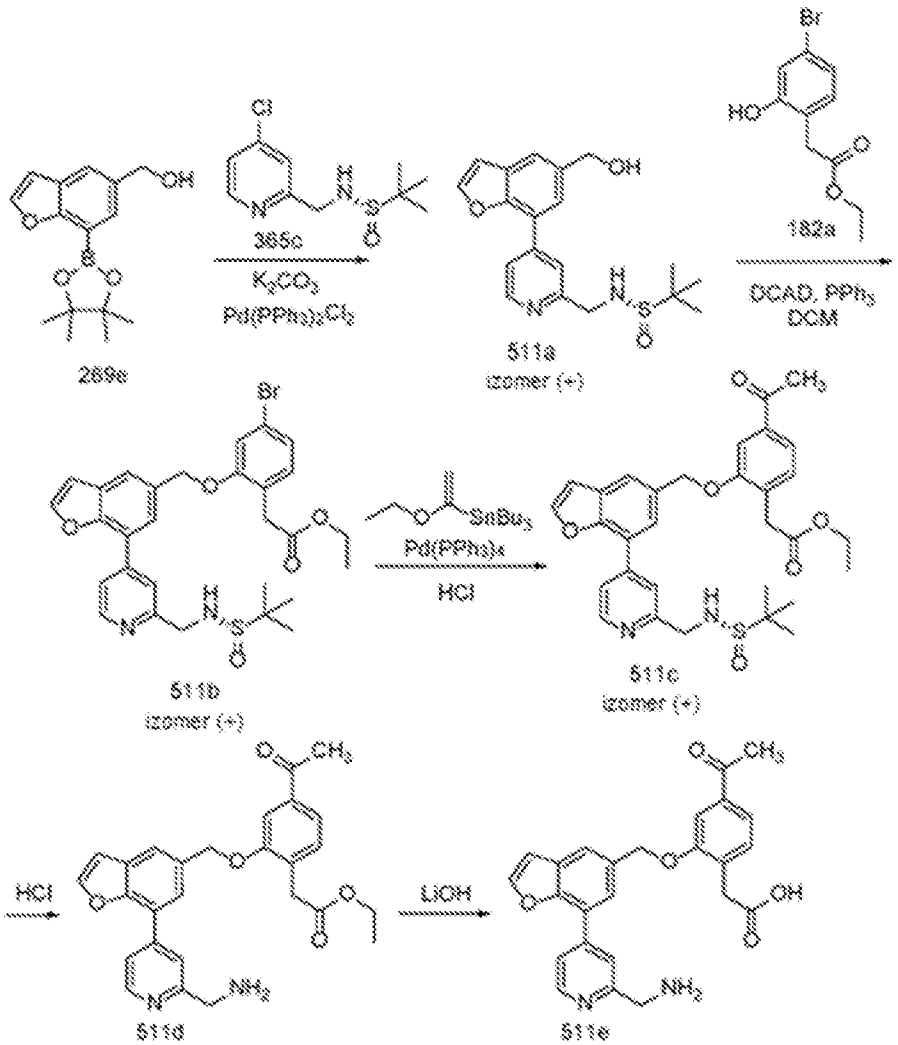
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil (510c)

Compusul **510c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(510b)** (360 mg, 0,647 mmoli) în etanol (8 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,8 mL, 3,20 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA-80/DCM de la 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(510c)** (180 mg, 62% randament) sub forma unui ulei galben pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (q, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,75, -130,33. MS (ES+): 553,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic (510d)

Compusul **510d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetat de etil **(510c)** (175 mg, 0,387 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând LiOH (83 mg, 1,978 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei peste noapte. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetic **(510d)** (115 mg, 70% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 3H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52, -129,88. MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1).

Schema 51 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (511e)

Etapa 1: Prepararea de (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (511a)

Compusul **511a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol **(269e)** (1,5 g, 5,47 mmoli) în dioxan (60 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (1,620 g, 6,57 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,576 g, 0,821 mmoli) și o soluție de carbonat de potasiu (2,269 g, 16,42 mmoli) în apă (7 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (80 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-7%] (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**511a**) (875 mg, 45% randament) sub forma unui solid gumos albicios; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 - 8,03 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 5,7, 0,7 Hz, 2H), 4,45 - 4,28 (m, 2H), 1,19 (s, 9H); MS (ES+): 359,10 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +32,77 (c = 0,47, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (511b)

Compusul **511b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(511a)** (750 mg, 2,092 mmoli) în DCM (25 mL) utilizând trifenilfosfină (713 mg, 2,72 mmoli), 2-(4-bromo-2-

hidroxifenil)acetat de etil **(182a)** (542 mg, 2,092 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 999 mg, 2,72 mmoli) în DCM (25 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu metanol 0 la 5% în DCM) 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(511b)** (906 mg, 72% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 7. 10 (m, 2H), 5,96 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 599,10 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +18,6 (c = 0,5, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (511c)

Compusul **511c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 262 din 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(511b)** (800 mg, 1,334 mmoli) în toluen (25 mL) utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (0,594 mL, 1,668 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (154 mg, 0,133 mmoli) și încălzind la reflux timp de 24 h în atmosferă de azot, urmată de hidroliză utilizând soluție apoasă 3 N de HCl (1,334 mL, 4,00 mmoli). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (Silica gel, 24 g, eluând cu metanol 0-5% în DCM) 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(511c)** (211 mg, 28% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 5,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,48 - 4,25 (m, 2H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 563,30 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +25 (c = 0,04, MeOH).

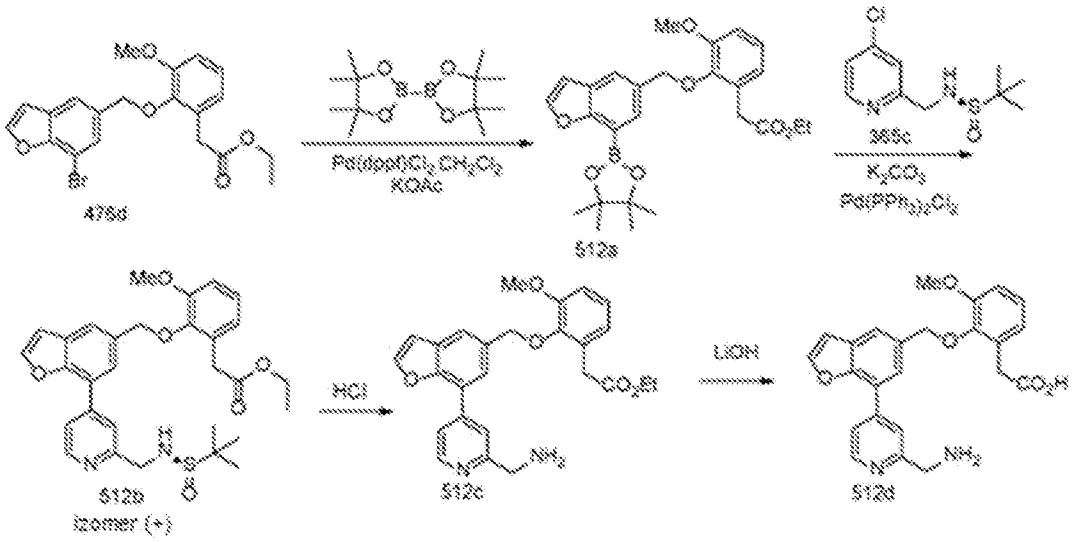
Etapa 4: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (511d)

La o soluție de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(511c)** (195 mg, 0,347 mmoli) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat HCl 3 N (0,347 mL, 1,040 mmoli) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat la sec pentru a da 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(511d)** (232 mg) care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără altă purificare; MS (ES+): 459,20 (M+1); (ES-) 457,20 (M-1).

Etapa 5: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (511e)

Compusul **511e** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(511d)** (159 mg, 0,347 mmoli) în THF/MeOH (5 mL fiecare) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (119 mg, 2,78 mmoli) în apă (5 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu apă (HCl 0,1%)/acetonitril de la 0 la 50%] acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(511e)** (84 mg, 56% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); MS (ES+): 431,10 (M+1).

Schema 512 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (512d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (512a)

Compusul **512a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(476d)** (600 mg, 1,431 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (545 mg, 2,147 mmoli), acetat de potasiu (421 mg, 4,29 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (117 mg, 0,143 mmoli) în dioxan anhidru (5 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-15%] 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(512a)** (670 mg, 100% randament) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,12 - 1,05 (m, 3H); MS (ES+): 489 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil (512b)

Compusul **512b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(512a)** (325 mg, 0,697 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (189 mg, 0,767 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,634 mL, 2,091 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-3%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(512b)** (273 mg, 71% randament) sub forma unui ulei portocaliu; MS (ES+) 551 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,05, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil (512c)

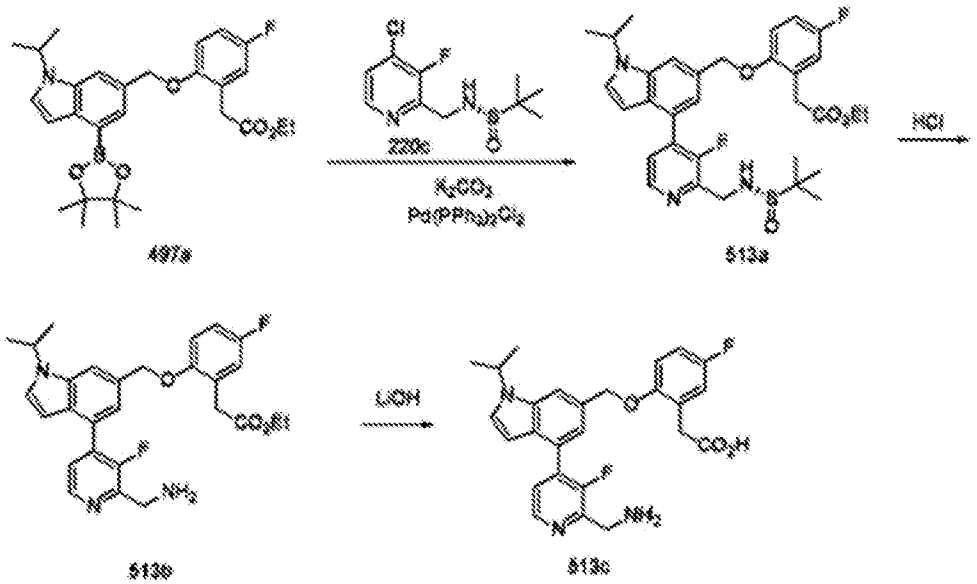
Compusul **512c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(S)-etil **(512b)** (273 mg, 0,496 mmoli) în etanol (4 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,372 mL, 1,487 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(512c)** (200 mg, 90% randament) sub forma unui ulei portocaliu pal, care s-a utilizat ca atare în reacția următoare; MS (ES+) 447 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (512d)

Compusul **512d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de etil **(512c)** (200 mg, 0,448

mmoli) în etanol (3 mL) utilizând soluție apoasă 2,0 M de LiOH (1,12 mL, 2,24 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic **(512d)** (145 mg, 77% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid verde pal; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,65 - 8,29 (m, 3H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,91 - 6,78 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,32 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 419 (M+1), (ES-): 417 (M-1).

Schema 513



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (513c)

Etapa 1 - Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil (513a)

Compusul **513a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(497a)** (270 mg, 0,545 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (188 mg, 0,709 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38,3 mg, 0,055 mmoli) și soluție apoasă 3,3 M de K_2CO_3 (0,495 mL, 1,635 mmoli) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12g), eluând cu metanol în DCM de la 0-3%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(513a)** (407 mg, 125% randament) sub forma unui ulei portocaliu; MS (ES+) 598 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil (513b)

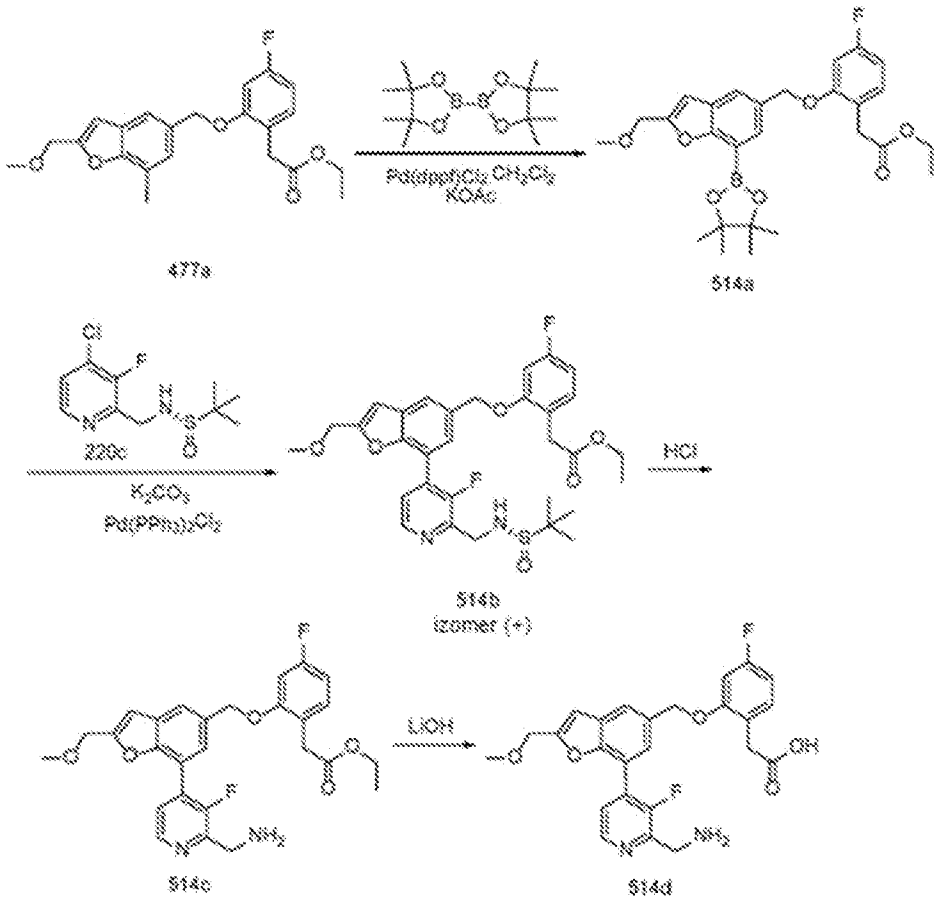
Compusul **513b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(513a)** (407 mg, 0,681 mmoli), HCl 4 M în dioxan (0,426 mL, 1,7 mmoli) în dioxan (4 mL) și apă (1 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(513b)** sub forma unui ulei portocaliu pal, care s-a utilizat ca atare în reacția următoare; MS (ES+): 505 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (513c)

Compusul **513c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de etil **(513b)** (176 mg, 0,357 mmoli) în MeOH (5 mL) utilizând o soluție apoasă 2,0 M de hidroxid de litiu (0,892 mL, 1,783 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare

prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50g, eluând cu acetonitril în apă 0-60%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-izopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (**513c**) (17 mg, 10% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 1H), 7,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,74 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,98 - 4,73 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,42, - 130,91; MS (ES+): 466,1 (M+1), (ES-): 464,1 (M-1).

Schema 5 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (514d)

Etapa 1. Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (514a)

Compusul **514a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(477a)** (1,2 g, 2,408 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (1,835 g, 7,22 mmoli), acetat de potasiu (0,709 g, 7,22 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,295 g, 0,361 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-25%) 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(514a)** (1,05 g, 87% randament) sub forma unei gume brune; MS (ES+): 521 (M+Na).

Etapa 2- Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (514b)

Compusul **514b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(514a)** (450 mg, 0,903 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (287 mg, 1,084 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (95 mg, 0,135 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (374 mg, 2,71 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot

încălzind la 100 °C timp de 15 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (raport 1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (**514b**) (215 mg, 40% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,62, -128,12; MS (ES+) 601,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +28,57 (c = 0,105, MeOH).

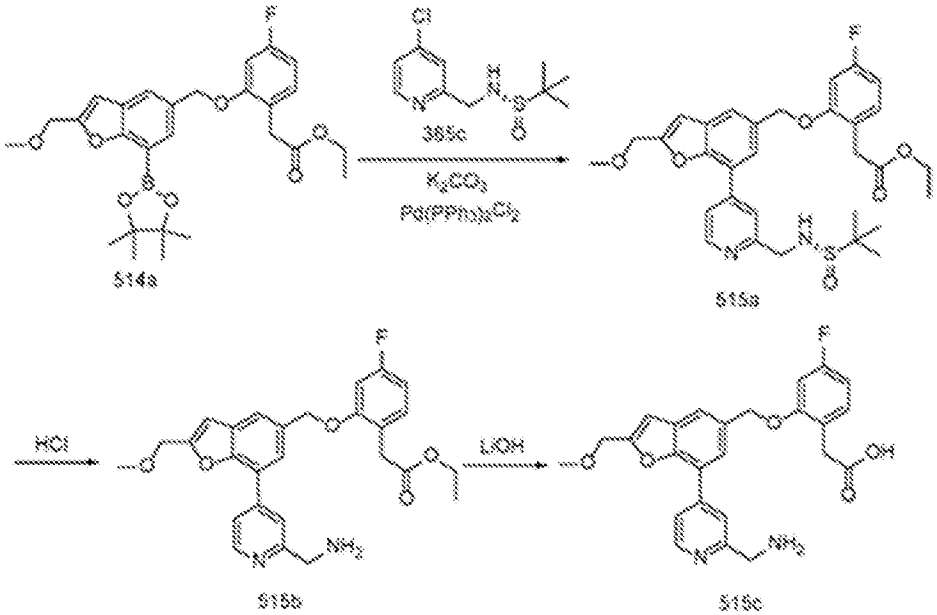
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (514c)

Compusul **514c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (**514b**) (205 mg, 0,341 mmoli) în THF (10 mL) utilizând soluție apoasă 3 M de HCl (0,341 mL, 1,024 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 6 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (**514c**), care s-a utilizat ca atare în reacția următoare; MS (ES+) 497,2 (M+1).

Etapa 4: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (514d)

Compusul **514d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (**514c**) (0,341 mmoli) în THF (6 mL) și MeOH (6 mL) utilizând o soluție de LiOH (117 mg, 2,73 mmoli) în apă (6 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (**514d**) (49 mg, 31% randament pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 - 8,43 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 6,81 - 6,62 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,98, -128,63; MS (ES+) 469,1 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{22}F_2N_2O_5$.HCl,0,5H_2O: C, 58,43; H, 4,71; Cl, 6,90; N, 5,45; Găsit: C, 58,37; H, 4,72; Cl, 7,14; N, 5,44.

Schema 51 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



514a 515a 515b 515c

Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (515c)

Etapa 1 - Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (S)-etil (515a)

Compusul **515a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(514a)** (495 mg, 0,993 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (294 mg, 1,192 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (105 mg, 0,149 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (412 mg, 2,98 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 13 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (raport 1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(515a)** (135 mg, 23% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 5,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,46 - 4,27 (m, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,98 - 0,92 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,61; MS (ES+): 583,2 (M+1).

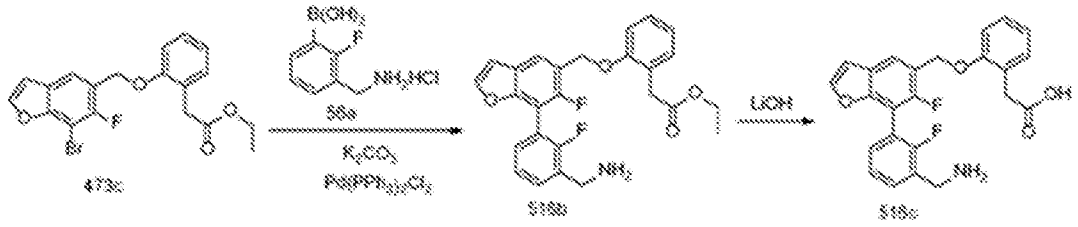
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (515b)

Compusul **515b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (S)-etil **(515a)** (130 mg, 0,223 mmoli) în THF (10 mL) utilizând soluție apoasă 3 M de HCl (0,223 mL, 0,669 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 6 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(515b),** care s-a utilizat ca atare în reacția următoare; MS (ES+): 479,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (515c)

Compusul **515c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(515b)** (0,223 mmoli) în THF (4 mL) și MeOH (4 mL) utilizând o soluție apoasă de LiOH (76 mg, 1,784 mmoli) în apă (4 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 19 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(515c)** (49 mg, 31% randament pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 *(dd, J*= 11,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,39 - 4,19 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,95; MS (ES+) 451,1 (M+1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{23}FN_2O_5$,1,45HCl.H_2O: C, 57,60; H, 5,11; Cl, 9,86; N, 5,37; Găsit: C, 57,46; H, 5,10; Cl, 9,60; N, 5,36.

Schema 5 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (516c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (516b)

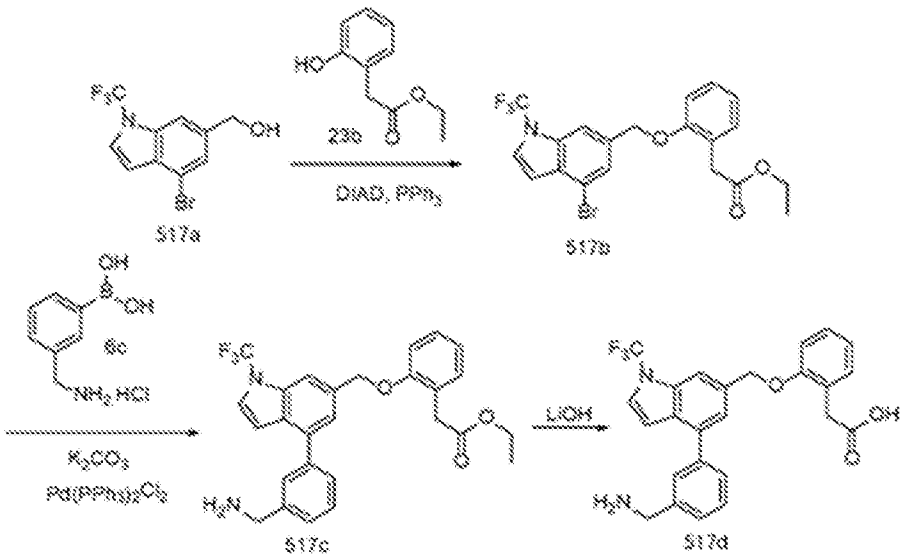
Compusul **516b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473c)** (150 mg, 0,368 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (93 mg, 0,553 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38,8 mg, 0,055 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (153 mg, 1,105 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de Ar și încălzind la 100 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(516b)** (101 mg, 61% randament) sub forma unui ulei incolor care s-a folosit în etapa următoare fără altă purificare. ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 - 7,99 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 -7,13 (m, 4H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,00 (t, J=7,6, 6,5 Hz, 3H). MS (ES+): 452,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (516c)

Compusul **516c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1, din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(516b)** (98 mg, 0,217 mmoli) în acetonitril/THF (6 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu (72 mg, 1,716 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(516c)** (70 mg, 76% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,57 (s, 2H),1 ^{9}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,07, -125,48; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Găsit: C, 60,06; H, 4,49; Cl, 7,46; N, 3,04.

Schema 517



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (517d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (517b)

Compusul **517b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol **(517a)** (0,4 g, 1,360 mmoli) utilizând trifenilfosfină (0,464 g, 1,768 mmoli), 2-(2-hidroxifenil)acetat de etil **(23b)** (0,319 g, 1,768 mmoli) și DIAD (0,358 mg, 1,768 mmoli) în THF (15 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 40 g, eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexani de la 0-40%) 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517b)** (0,4 g, 65% randament) sub forma unui ulei galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,06 (td, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,23; MS (ES+): 479 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (517c)

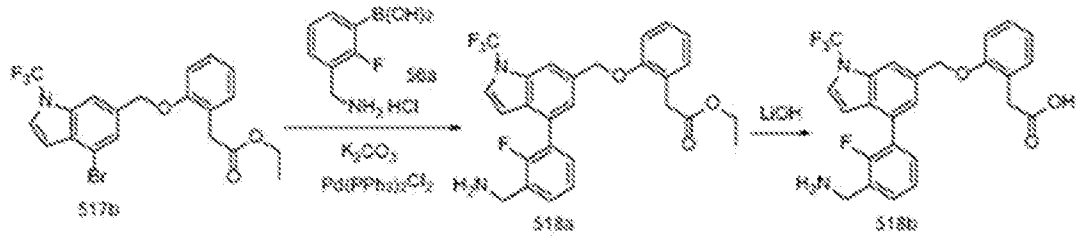
Compusul **517c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517b)** (200 mg, 0,438 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (79 mg, 0,526 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (46,2 mg, 0,066 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (182 mg, 1,315 mmoli) în apă (1 mL) încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie

rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517c)** (212 mg, 71% randament) sub forma unui ulei galben pal. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,14; MS (ES+): 483,10 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (517d)

Compusul **517d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517c)** (150 mg, 0,311 mmoli) în THF/MeOH (6 mL, fiecare) utilizând o soluție de LiOH (104 mg, 2,487 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu acetonitril în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(517d)** (105 mg, 74% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,38 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,10; MS (ES+): 455,2 (M+1), (ES-): 453,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_3N_2O_3$,0,75H_2O: C, 64,17; H, 4,85; N, 5,99; Găsit: C, 63,92; H, 4,75; N, 6,00.

Schema 518



Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (518b)

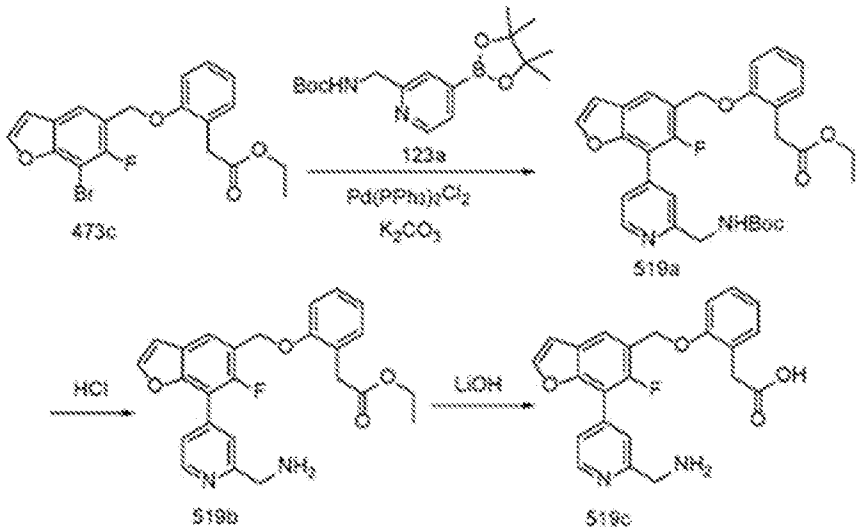
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (518a)

Compusul **518a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517b)** (200 mg, 0,438 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (117 mg, 0,57 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (46,2 mg, 0,066 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (182 mg, 1,315 mmoli) în apă (1 mL) încălzind în atmosferă de azot la 90 °C timp de 3 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(518a)** (180 mg, 82% randament) sub forma unui sirop galben; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,09, - 122,64; MS (ES+): 501,20 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (518b)

Compusul **518b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(518a)** (180 mg, 0,360 mmoli) în THF/MeOH (8 mL, fiecare) utilizând o soluție de LiOH (121 mg, 2,88 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu acetonitril în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(518b)** (135 mg, 79% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,05, -121,11; MS (ES+): 473,1 (M+1), (ES-): 471,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{20}F_4N_2O_3$,0,5H_2O: C, 62,37; H, 4,40; N, 5,82; Găsit: C, 62,33; H, 4,32; N, 5,89.

Schema (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (519c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (519a)

Compusul **519a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473c)** (154 mg, 0,378 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamat de terț-butil **(123a)** (171 mg, 0,512 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (157 mg, 1,134 mmoli) în apă (0,5 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (39,8 mg, 0,057 mmoli) și încălzind în atmosferă de azot la 100 °C timp de 3 h într-o baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare, purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu metanol în DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(519a)** (202 mg, 100% randament) sub forma unui ulei închis la culoare; MS (ES+): 535,20 (M+1).

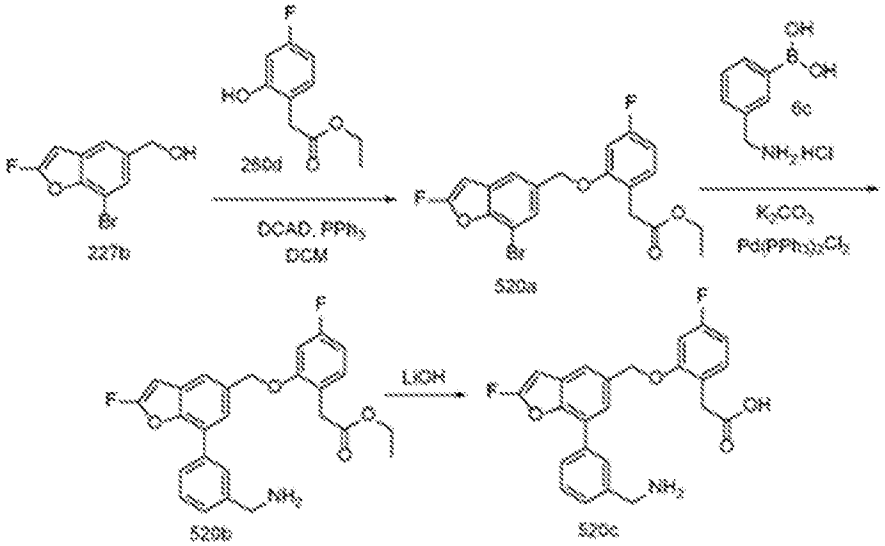
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (519b)

Compusul **519b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 5 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(((terț-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(519a)** (202 mg, 0,378 mmoli) în etanol (6 mL) utilizând HCl 4M (0,945 mL, 3,78 mmoli) în dioxan, urmată de agitare la temperatura camerei timp de 36 h. Aceasta a dat după prelucrare 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(519b)** (164 mg, 100% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid brun, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare 3; MS (ES+): 435,15 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (519c)

Compusul **519c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(519b)** (164 mg, 0,377 mmoli) în THF (3 mL) și acetonitril (3 mL) utilizând o soluție de hidroxid de litiu hidrat (72 mg, 1,716 mmoli) în apă (2 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu ACN în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(519c)** (48 mg, 31% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,01 - 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 3,56 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,48; MS (ES+): 407,1 (M+1); MS (ES-): 405,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,75HCl,2,5H_2O: C, 53,61; H, 5,04; Cl, 12,04; N, 5,44; Găsit: C, 53,53; H, 4,86; Cl, 11,89; N, 5,42.

Schema 520 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (520c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (520a)

Compusul **520a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol **(227b)** (1,3 g, 5,31 mmoli) în DCM (60 mL) utilizând trifenilfosfină (1,531 g, 5,84 mmoli), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetat de etil **(260d)** (1,262 g, 6,37 mmoli) și o soluție de diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD, 2,143 g, 5,84 mmoli) în DCM (30 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, 80 g, eluând cu acetat de etil în hexani de la 0 la 25%) 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520a)** (1,44 g, 63,8% randament) sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,37, - 110,39; MS (ES+): 448,9 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (520b)

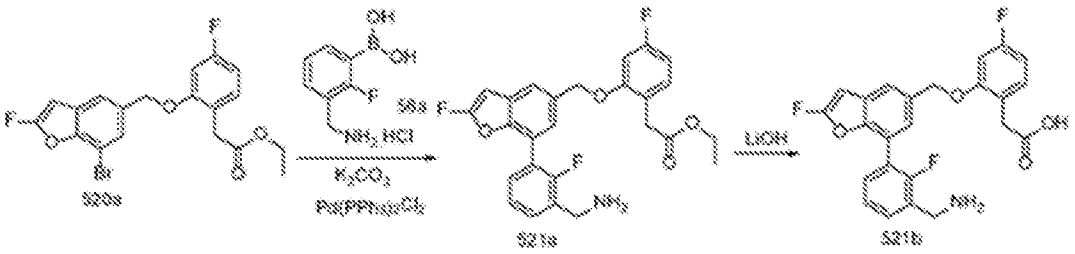
Compusul **520b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520a)** (220 mg, 0,475 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)fenil)boric **(6c)** (107 mg, 0,570 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50,0 mg, 0,071 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (197 mg, 1,425 mmoli) în apă (0,8 mL) încălzind în atmosferă de argon la 100 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520b)** (197 mg, 92% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 14,3, 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,99 (t, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,64, -112,65; MS (ES+): 452,20 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (520c)

Compusul **520c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520b)** (195 mg, 0,432 mmoli) în THF (2,60 mL) și acetonitril (1,3 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de LiOH (1,296 mL, 1,296 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 35 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu acetonitril în apă (HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(520c)** (101 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,40 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,6, 2,5 Hz,

1H), 6,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,46, -112,93; MS (ES+): 424,1 (M+1), (ES-): 422,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.H_2O: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Găsit: C, 60,41; H, 4,62; Cl, 7,28; N, 2,92.

Schema 521 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (521b)

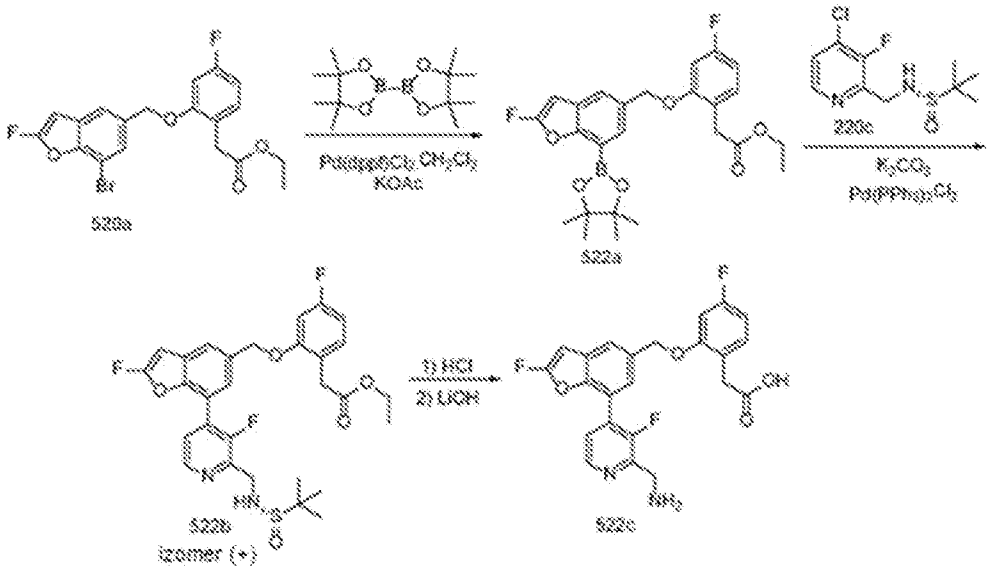
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (521a)

Compusul **521a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520a)** (202 mg, 0,475 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (117 mg, 0,570 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50,0 mg, 0,071 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (197 mg, 1,425 mmoli) în apă (0,8 mL) încălzind în atmosferă de argon la 100 °C timp de 4 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil (**521a**) (220 mg, 99% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,52 - 6,38 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,98 (td, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,61, -112,65, -122,02; MS (ES+): 470,1 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (521b)

Compusul **521b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(521a)** (217 mg, 0,462 mmoli) în THF (2,8 mL) și acetonitril (1,4 mL) utilizând soluție apoasă 1 N de LiOH (1,387 mL, 1,387 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 35 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [C18 (50 g), eluând cu acetonitril în apă (HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(521b)** (101 mg, 55% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,51, -113,03, -118,73; MS (ES+): 442,1 (M+1), (ES-): 440,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{18}F_3NO_4$,0,85HCl.H_2O: C, 58,78; H, 4,29; Cl, 6,14; N, 2,86; Găsit: C, 59,07; H, 4,39; Cl, 6,42; N, 2,85.

Schema 522 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (522c)

Etapa 1. Prepararea de 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (522a)

Compusul **522a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de etil **(520a)** (0,84 g, 1,975 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (0,752 g, 2,96 mmoli), acetat de potasiu (0,582 g, 5,93 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,161 g, 0,198 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(522a)** sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,63, -112,69.

Etapa 2- Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (522b)

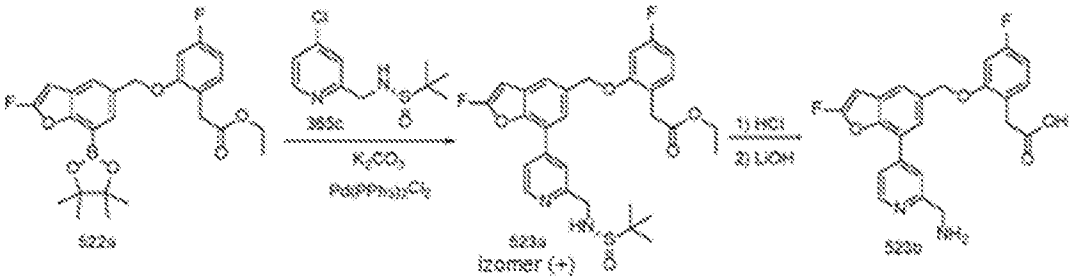
Compusul **522b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(522a)** (220 mg, 0,466 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (123 mg, 0,466 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (193 mg, 1,397 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(522b)** (160 mg, 60% randament) sub forma unui ulei brun; MS (ES+) 575,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +18,46 (c = 0,065, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (522c)

Compusul **522c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(522b)** (155 mg, 0,27 mmoli) în THF (4,50 mL) utilizând HCl 4 M în 1,4-dioxan (0,135 mL, 0,539 mmoli), și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (3,0 mL) și acetonitril (1,5 mL), s-a adăugat soluție apoasă 1 N de LiOH (1,5 mL, 1,5 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(522c)** (43 mg, 36% randament) ca sare de HCl sub

forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,59 - 8,49 (m, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,51 - 4,20 (m, 2H), 3,56 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,11, -112,90, -128,53; MS (ES+): 443,1 (M+1); (ES-): 441,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$.HCl,1,5H_2O: C, 54,61; H, 4,18; Cl, 7,01; N, 5,54; Găsit: C, 54,87; H, 4,17; Cl, 6,94; N, 5,50.

Schema 523 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (523b)

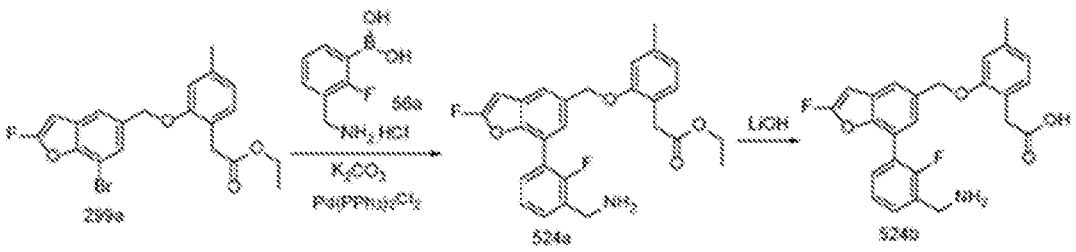
Etapa 1 - Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (523a)

Compusul **523a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(522a)** (220 mg, 0,466 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**365c**) (115 mg, 0,466 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (193 mg, 1,397 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(523a)** (140 mg, 54% randament) sub forma unui ulei brun; MS (ES+) 557,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +27,69 (c = 0,065, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic (523b)

Compusul **523b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(523a)** (135 mg, 0,243 mmoli) în THF (3,75 mL) utilizând HCl 4 M în 1,4-dioxan, (0,121 mL, 0,485 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (2,5 mL) și acetonitril (1,25 mL), s-a adăugat soluție apoasă 1 N de LiOH (1,25 mL, 1,250 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetic **(523b)** (53 mg, 52% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 - 4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,05, -112,94; MS (ES+): 425,1 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,5HCl,1,75H_2O: C, 54,10; H, 4,54; Cl, 10,41; N, 5,49; Găsit: C, 53,72; H, 4,32; Cl, 10,77; N, 5,49.

Schema 524 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (524b)

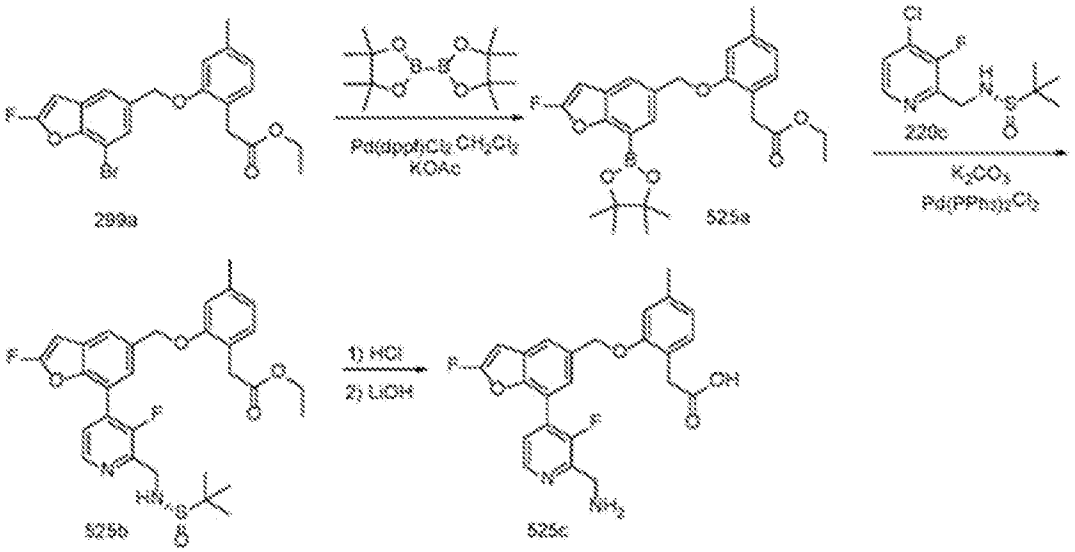
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (524a)

Compusul **524a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(299a)** (200 mg, 0,475 mmoli) în dioxan (8 mL) utilizând clorhidrat de acid (3-(aminometil)-2-fluorofenil)boric **(56a)** (117 mg, 0,570 mmoli), o soluție de K_2CO_3 (197 mg, 1,424 mmoli) în apă (0,8 mL), clorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (50,0 mg, 0,071 mmoli) și încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(524a)** (125 mg, 57% randament) sub forma unui ulei limpede; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,98 (t, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,72,-122,00; MS (ES+): 466,2 (M+1).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (524b)

Compusul **524b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(524a)** (120 mg, 0,258 mmoli) în acetonitril/THF (0,45/0,90 mL) utilizând o soluție 1 N de hidroxid de litiu monohidrat (0,773 mL, 0,773 mmoli) și agitând reacția la temperatura camerei timp de 35 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie pe coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând soluție apoasă 0,1% de HCl) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(524b)** (90 mg, 80% randament) ca sare clorhidrat sub forma unui solid alb. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,61 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,08 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,62, -118,60; MS (ES+): 438,10 (M+1), (ES-): 436,10 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl.H_2O: C, 61,04; H, 4,92; Cl, 7,21; F, 7,72; N, 2,85; Găsit: C, 61,05; H, 4,78; Cl, 7,19; N, 2,93.

Schema 525 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (525c)

Etapa 1. Prepararea de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil (525a)

Compusul **525a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(299a)** (1 g, 2,374 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (0,904 g, 3,56 mmoli), acetat de potasiu (0,699 g, 7,12 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2

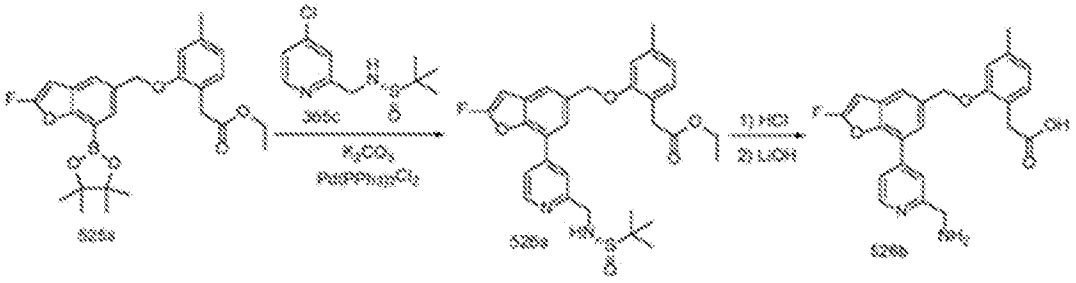
(0,194 g, 0,237 mmoli) în dioxan anhidru (35 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 90 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (40 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(525a)** sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,72.Etapa 2- Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil (525b)

Compusul **525b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(525a)** (220 mg, 0,470 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (124 mg, 0,470 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,5 mg, 0,070 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (195 mg, 1,409 mmoli) în apă (1,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(525b)** (230 mg, 86% randament) sub forma unui ulei brun; MS (ES+) 571,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +21,33 (c = 0,075, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (525c)

Compusul **525c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(*S*)-etil **(525b)** (225 mg, 0,394 mmoli) în THF (4 mL) utilizând HCl 4 M în 1,4-dioxan (0,197 mL, 0,789 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (4 mL) și acetonitril (2 mL), s-a adăugat soluție apoasă 1 N de LiOH (2,0 mL, 2,000 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(525c)** (53 mg, 31% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,19, -128,53; MS (ES+): 439,1 (M+1); (ES-): 437,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{20}F_2N_2O_4.HCl.H_2O$: C, 58,48; H, 4,70; Cl, 7,19;; N, 5,68; Găsit: C, 58,18; H, 4,57; Cl, 6,91; N, 5,67.

Schema 526 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (526b)

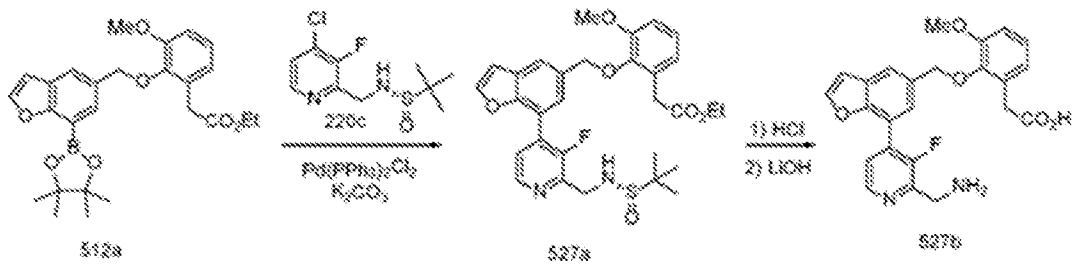
Etapa 1 - Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil (526a)

Compusul **526a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de etil **(525a)** (220 mg, 0,470 mmoli) în dioxan (10 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (116 mg, 0,470 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,5 mg, 0,070 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (195 mg, 1,409 mmoli) în apă (1 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 4 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (24 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(526a)** (120 mg, 46% randament) sub forma unui ulei brun; MS (ES+): 553,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +57,14 (c = 0,035, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic (526b)

Compusul **526b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetat de (+)-(S)-etil **(526a)** (115 mg, 0,208 mmoli) în THF (3,30 mL) utilizând HCl 4 M în 1,4-dioxan, (0,104 mL, 0,416 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (2,2 mL) și acetonitril (1,1 mL), s-a adăugat soluție apoasă 1 N de LiOH (1,1 mL, 1,100 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 48 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetic **(526b)** (35 mg, 40% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38-4,23 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,18; MS (ES+): 421,1 (M+1); (ES-): 419,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,65HCl,1,5H_2O: C, 56,79; H, 5,09; Cl, 11,52; N, 5,52; Găsit: C, 56,45; H, 4,99; Cl, 11,25; N, 5,64.

Schema 527 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



512a 527a 527b

Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (527b)

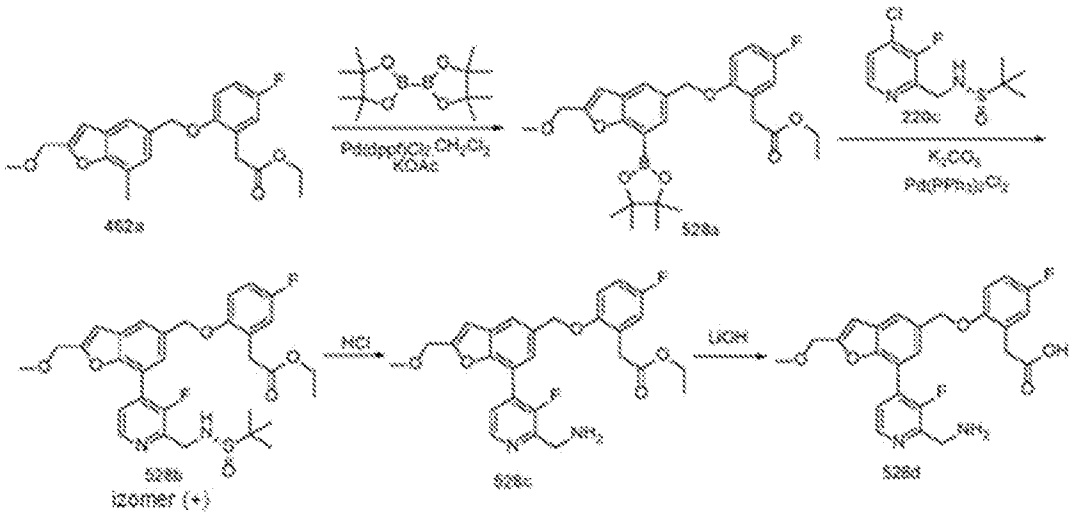
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(*S*)-etil (527a)

Compusul **527a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(512a)** (407 mg, 0,873 mmoli) în dioxan (4 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (254 mg, 0,960 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61,3 mg, 0,087 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (362,1 mg, 2,62 mmoli) în apă (0,8 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [(silica gel 12 g, eluând cu MeOH în DCM de la 0-3%)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(*S*)-etil **(527a)** (412 mg, 83% randament) sub forma unui ulei portocaliu; MS (ES+) 569,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +36,19 (c = 0,105, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic (527b)

Compusul **527b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetat de (+)-(*S*)-etil **(527a)** (412 mg, 0,725 mmoli) în EtOH (4 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,543 mL, 2,174 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. La acest amestec de reacție s-a adăugat EtOH (3 mL), 2,0 M soluție de hidroxid de litiu hidrat (1,545 mL, 3,09 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 100g, eluând cu acetonitril în apă (conținând soluție apoasă 0,1% de HCl) de la 0-60%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetic **(527b)** (119 mg, 44% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,49 (m, 4H, 3H schimbabil cu D_2O), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,56; MS (ES+): 437,1 (M+1); (ES-): 435,1 (M-1); Analiza a calculat pentru $C_{24}H_{21}FN_2O_5$,1,3HCl.H_2O: C, 57,44; H, 4,88; Cl, 9,18; N, 5,58; Găsit: C, 57,22; H, 4,68; Cl, 9,18; N, 5,62.

Schema 528 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (528c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (528a)

Compusul **528a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(462a)** (1,2 g, 2,408 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (1,835 g, 7,22 mmoli), acetat de potasiu (0,709 g, 7,22 mmoli) și $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,295 g, 0,361 mmoli) în dioxan anhidru (25 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 62 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu EtOAc în hexan de la 0-33%) 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(528a)** (898 mg, 75% randament) sub forma unei gume brune; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,10 - 1,01 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,05; MS (ES+): 521,20 (M+Na).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (528b)

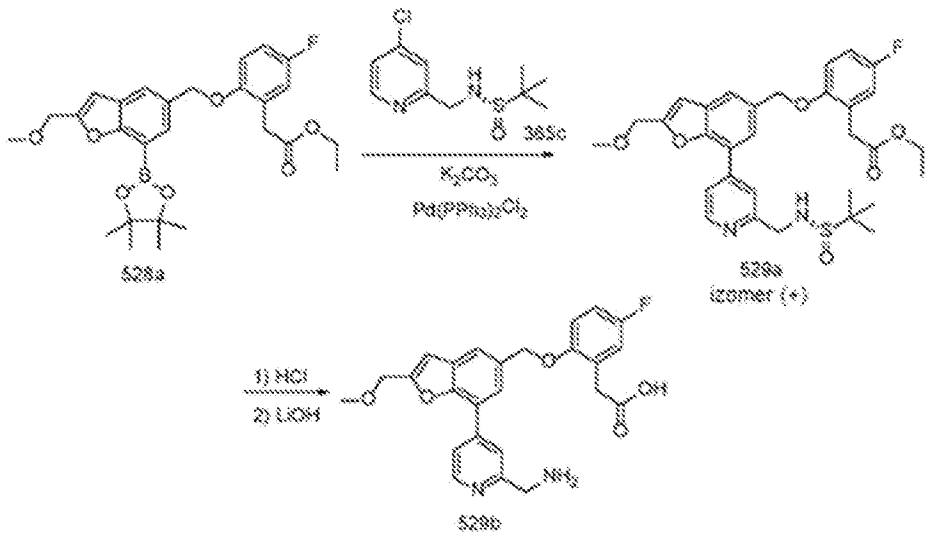
Compusul **528b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(528a)** (420 mg, 0,843 mmoli) în dioxan (18 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (268 mg, 1,011 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (89 mg, 0,126 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (349 mg, 2,53 mmoli) în apă (2,2 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 20 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană (silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil (raport 1:0 la 1:1)] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(528b)** (250 mg, 49% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,94, -128,08; MS (ES+): 601,2 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +24,24 (c = 0,165, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (528c)

Compusul **528c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(528b)** (245 mg, 0,408 mmoli) în THF (10 mL) utilizând soluție apoasă 3 M de HCl (0,408 mL, 1,224 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 5 h. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (7 mL) și MeOH (7 mL), s-a adăugat o soluție de LiOH (140 mg, 3,26 mmoli) în apă (7 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 h.

Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(528c)** (77 mg, 40% randament pentru două etape) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 - 8,59 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 - 7,01 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H);^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,98, -128,59; MS (ES+): 469,1 (M+1).

Schema 529 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (529b)

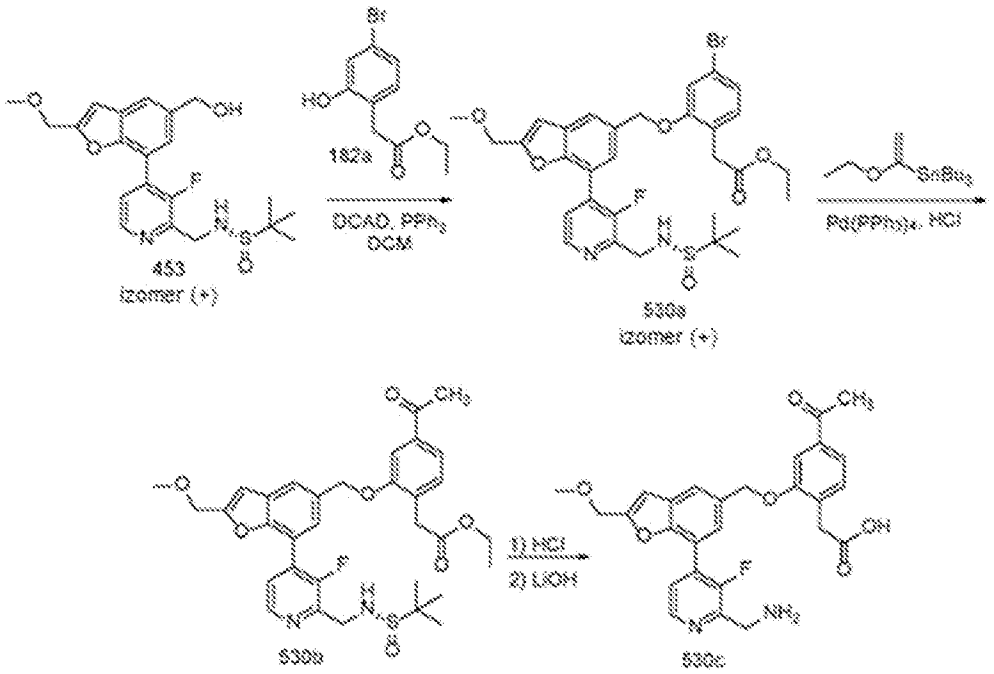
Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil (529a)

Compusul **529a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(528a)** (440 mg, 0,883 mmoli) în dioxan (20 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (**365c**) (261 mg, 1,06 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (93 mg, 0,132 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (366 mg, 2,65 mmoli) în apă (2,4 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 16 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, eluând cu hexani/metanol 10% în acetat de etil de la 0-33%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(529a)** (278 mg, 54% randament) sub forma unei gume incolore; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,94 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,46 - 4,26 (m, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -123,97, MS (ES+) 583,3 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ =+20,69 (c = 0,145, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic (529b)

Compusul **529b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetat de (+)-(S)-etil **(529a)** (250 mg, 0,429 mmoli) în THF (10,0 mL) utilizând HCl 3 M (0,429 mL, 0,1,287 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (7 mL) și metanol (7,0 mL) s-a adăugat soluție apoasă 1 N de LiOH (147 mg, 3,43 mmoli) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50 g, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetic **(529b)** (73 mg, 38% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid galben deschis; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 3H);^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,00; MS (ES+): 451,15 (M+1); (ES-): 449,20 (M-1).

Schema 530 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (530c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (530a)

Compusul **530a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 23 din (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(453a)** (1,05 g, 2,497 mmoli) în DCM (30 mL) utilizând trifenilfosfină (0,851 g, 3,25 mmoli), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetat de etil (**182a**) (0,647 g, 2,497 mmoli) și diazenă-1,2-dicarboxilat de (E)-bis(4-clorobenzil) (DCAD) (1,192 g, 3,25 mmoli) în DCM (10 mL). Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în hexani de la 0-50%] 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(530a)** (1,33 g, 81%); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 662,1 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +22,35 (c = 0,68, MeOH)

Etapa 2: Prepararea de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (530b)

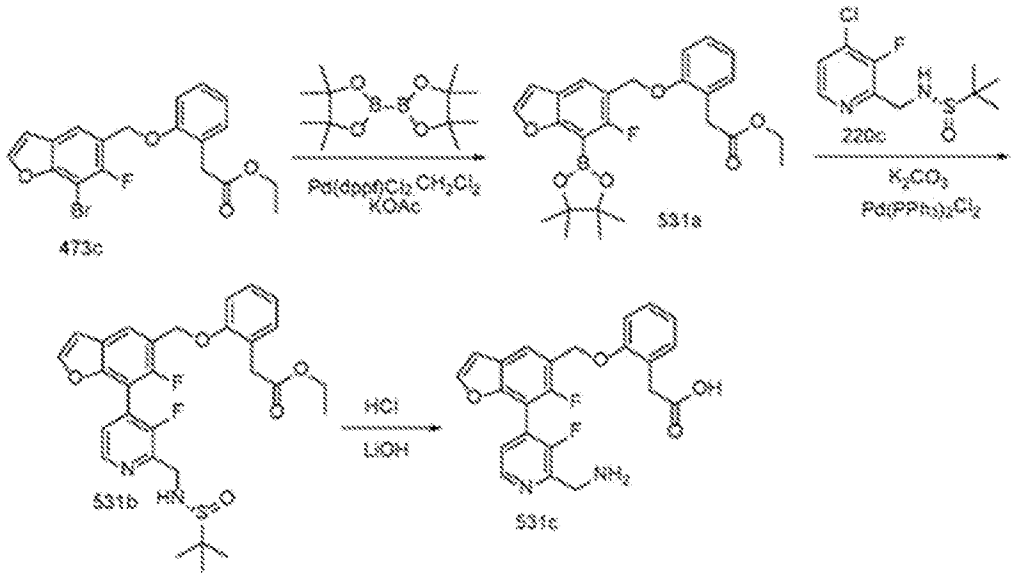
Compusul **530b** s-a preparat din 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(530a)** (1,3 g, 1,965 mmoli) în toluen (10 mL), utilizând tributil(1-etoxivinil)stanan (0,875 mL, 2,456 mmoli), $Pd(PPh_3)_4$ (0,227 g, 0,196 mmoli) și încălzind la 120 °C timp de 22 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel, 40 g, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în hexani de la 0-50%] 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(530b)** (485 mg, 40%) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,43 - 4,38 (m, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,00 - 0,93 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,05; MS (ES+): 625,25 (M+1); Rotație optică $[\alpha]_D$ = +8 (c = 0,1, MeOH).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (530c)

Compusul **530c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(530b)** (450 mg, 0,720 mmoli) în THF (15 mL) utilizând HCl 3 M (0,720 mL, 2,161 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 2 h. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (7 mL) și metanol (7 mL), s-a adăugat o soluție de LiOH (247 mg, 5,76 mmoli) în apă (7 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-40%] acid 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(530c)** (259 mg, 73% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,9 Hz, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 493,1 (M+1); (ES-).

Schema 531 (nu în conformitate cu prezenta invenție)



Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (531c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (531a)

Compusul **531a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(473c)** (314 mg, 0,771 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (294 g, 1,157 mmoli), acetat de potasiu (227 mg, 2,313 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (94 mg, 0,116 mmoli) în dioxan anhidru (12 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 95 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (12 g), eluând cu EtOAc în hexan de la 0-40%] 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(531a)** (181 mg, 52%) sub forma unui ulei incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,96 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,29;

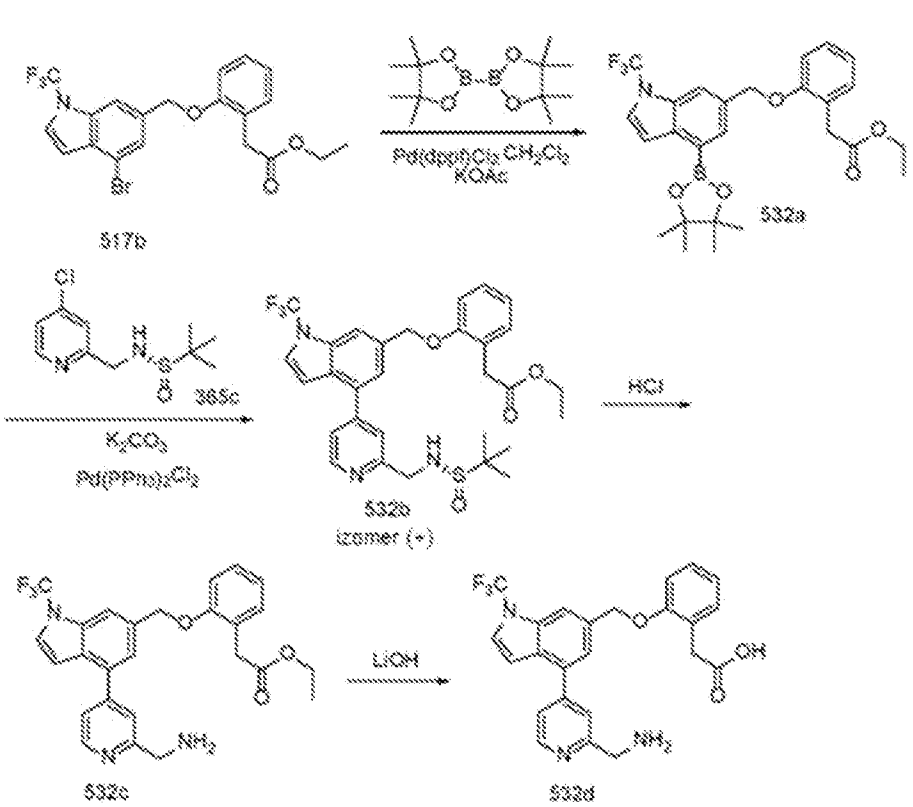
Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil (531b)

Compusul **531b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(531a)** (178 mg, 0,392 mmoli) în dioxan (5 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (156 mg, 0,588 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41 mg, 0,059 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (162 mg, 1,175 mmoli) în apă (0,5 mL) în atmosferă de azot încălzind la 100 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu metanol/DCM de la 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(531b)** (218 mg, 100% randament) sub forma unui ulei galben; MS (ES+): 557,2 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic (531c)

Compusul **531c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 2 a Schemei 499 din 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(531b)** (218 mg, 0,392 mmoli), în etanol (6 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (1 mL, 4,0 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Reacția s-a concentrat în vid la sec. Reziduul obținut s-a dizolvat în THF (3 mL) și metanol (3 mL), s-a adăugat o soluție de LiOH (153 mg, 3,65 mmoli) în apă (2 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, eluând cu acetonitril în apă (conținând HCl 0,1%) de la 0-100%] acid 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetic **(531c)** (11 mg, 7% randament) ca sare de HCl sub forma unui solid alb galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,75 - 8,55 (m, 4H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,79, -126,55; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1).

Schema 532



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (532d)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (532a)

Compusul **532a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 1 a Schemei 59 din 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(517b)** (0,72 g, 1,578 mmoli) utilizând bis(pinacolato)dibor (0,601 g, 2,367 mmoli), acetat de potasiu (0,465 g, 4,73 mmoli) și Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,193 g, 0,237 mmoli) în dioxan anhidru (15 mL) în atmosferă de argon și încălzind la 100 °C timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica (24 g), eluând cu EtOAc/MeOH (9:1) în hexan de la 0-10%] 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(532a)** (0,76 g, 96% randament) sub forma unui solid galben; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,03 (t, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -54,99.

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (532b)

Compusul **532b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(532a)** (0,38 g, 0,755 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(365c)** (0,186 g, 0,755 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,079 g, 0,113 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,313 g, 2,265 mmoli) în apă (2,0 mL) în atmosferă de azot încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(532b)** (0,4 g, 90% randament) sub forma unui ulei galben; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -55,10; MS (ES+): 588,2 (M+1); rotație optică $[\alpha]_D$ = +19,05 (c = 0,21, MeOH).

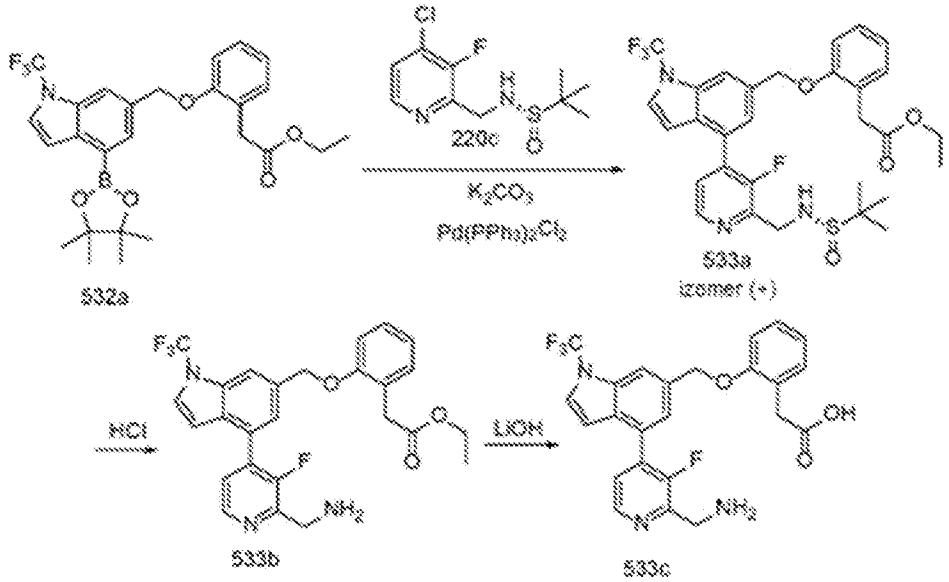
Etapa 3: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (532c)

Compusul **532c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(532b)** (0,4 g, 0,681 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl 4 M în dioxan (0,511 mL, 2,042 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12g), eluând cu DMA-80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(532c)** (0,3 g, 91% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 484,2 (M+1).

Step 4: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (532d)

Compusul **532d** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(532c)** (0,3 g, 0,620 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de LiOH hidrat (0,208 g, 4,96 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50g, eluând cu acetonitril în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(532d)** (0,08 g, 28% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 7,6, 3,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 55,06; MS (ES+): 456,15 (M+1); (ES-): 454,10 (M-1).

Schema 533



Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (533c)

Etapa 1: Prepararea de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil (533a)

Compusul **533a** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(532a)** (0,38 g, 0,755 mmoli) în dioxan (6 mL) utilizând (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă **(220c)** (0,200 g, 0,755 mmoli), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,079 g, 0,113 mmoli) și o soluție de K_2CO_3 (0,313 g, 2,265 mmoli) în apă (2,0 mL) în atmosferă de argon încălzind la 90 °C timp de 3 h pe baie de ulei. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12 g), eluând cu DMA80 în DCM de la 0-50%] 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(533a)** (0,4 g, 87% randament) sub forma unui ulei galben; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,06, -128,45; MS (ES+): 606,2 (M+1); (ES-): 604,2 (M-1); rotație optică $[\alpha]_D$ = +27,41 (c = 0,27, MeOH).

Etapa 2: Prepararea de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil (533b)

Compusul **533b** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 3 a Schemei 305 din 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de (+)-(S)-etil **(533a)** (0,4 g, 0,660 mmoli) în DCM (5 mL) utilizând HCl 4 M în dioxani (0,495 mL, 1,981 mmoli) și agitând la temperatura camerei timp de 1 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin cromatografie rapidă pe coloană [silica gel (12g), eluând cu DMA-80/DCM de la 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(533b)** (0,3 g, 91% randament) sub forma unui ulei galben pal; MS (ES+): 502,15 (M+1).

Etapa 3: Prepararea de acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic (533c)

Compusul **533c** s-a preparat în conformitate cu procedeul expus în etapa 6 a Schemei 1 din 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetat de etil **(533b)** (0,3 g, 0,598 mmoli) în MeOH/THF (3 mL, fiecare) utilizând o soluție de LiOH hidrat (0,201 g, 4,79 mmoli) în apă (2 mL) și agitând la temperatura camerei timp de 16 h. Aceasta a dat după prelucrare și purificare prin coloană cu fază inversă [coloană C-18, 50g, eluând cu acetonitril în apă de la 0-100%] acid 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetic **(533c)** (0,1 g, 35% randament) ca bază liberă sub forma unui solid alb; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, schimbabil cu D_2O), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, schimbabil cu D_2O), 7,93 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,06, -128,60, MS (ES+): 474,15 (M+1); (ES-): 472,10 (M-1).

Exemplul 534

Valoarea IC_{50} a unui compus (adică, concentrația compusului care inhibă 50% din activitatea enzimatică) a fost calculată în conformitate cu procedeul expus în brevetul din SUA 6,653,340 B1, de exemplu, coloana 74.

În mod specific, compușii s-au dizolvat într-o soluție stoc de DMSO la 10,0 sau 100 mM. O parte din această soluție stoc s-a adăugat la soluția tampon de test la un volum final de 50 µL. Martorii au inclus soluție tampon ca atare și soluții de enzime la care s-a adăugat DMSO. Substratul s-a adăugat la godeurile de reacție imediat sau după incubare la temperatura camerei. Vitezele de reacție s-au măsurat spectrofotometric prin generarea de produs la 405 nm timp de 600 sec. Absorbanța de fond la 690 nm s-a măsurat și s-a scăzut din absorbanța la 405 nm pentru fiecare godeu.

Viteza de reacție pentru enzime ca atare a fost comparată cu viteza pentru enzime în prezență de inhibitor și inhibarea procentuală s-a calculat astfel cum este reprezentat mai jos:

Inhibarea procentuală = [(Viteza fără inhibitor - Viteza cu inhibitor)/(Viteza fără inhibitor)]x100

Testul esterolitic pentru Factorul D:

S-a utilizat un test esterolitic consacrat pentru măsurarea activității Factorului D și a inhibării activității Factorului D (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 thioesther substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Pentru acest test s-a utilizat Z-Lys-SBzl, 1,29 mM (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.) ca substrat pentru Factorul D (104 mM). Hidroliza acestui compus prin Factorul D a eliberat o grupare liberă de sulfhidril, care este apoi reacționată cu 5,5'-ditiobis(acid 2nitrobenzoic) producând o culoare galbenă intensă (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of

protein sulphydril groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). Testele au fost efectuate în plăci de microtitrare cu 96 de godeuri și vitezele de hidroliză au fost monitorizate la 405 nm pe un cititor de plăci Biotek Synergy H1. Vitezele de hidroliză au fost raportate ca modificare a mOD/min. Testul a fost efectuat în 100 mM HEPES, 500 mM NaCl, pH 7,5 conținând DMSO 10% la un volum final de 50 µL pe fiecare godeu.

S-a calculat un IC_{50}, concentrația unui compus care inhibă 50% din activitatea enzimatică. Compușii din exemple au fost testați de minimum trei ori. În tabelul de mai jos, simbolurile formate din trei plusuri (+++) sunt utilizate pentru a indica compușii cu o valoare IC_{50} mai mică decât 1 micromol; simbolurile alcătuite din două plusuri (++) indică compușii cu o valoare IC_{50} între 1 și 10 micromoli; și simbolul cu un singur plus (+) indică compușii cu o valoare IC_{50} mai mare de 10 micromoli.

Tabelul 1. Valoarea Ki (IC_{50}) măsurată pentru compuși

Trei (+++) este utilizat pentru a desemna compușii cu o valoare IC_{50} corespunzătoare unei concentrații mai mici de 1 micromol ; Două (++) indică compușii cu o valoare IC_{50} corespunzătoare unei concentrații situate între 1 și 10 micromoli; Un (+) indică compușii cu o valoare IC_{50} corespunzătoare unei concentrații mai mari de 10 micromoli.

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}
1h	+++	16i	+++	39d	+++
2e	+	17c	+	40e	+++
2f	+++	18f	+++	41d	+++
3i	+++	19e	+++	36h	+++
4e	+++	20e	+	37e	+++
5g	+++	21d	+++	42d	+++
6e	++	23e	+++	44e	+++
7d	+++	25e	++	45e	+++
8e	+++	26d	+++	71e	+++
9d	+++	27f	+	46g	++
10d	+++	28d	+++	47f	++
13e	++	29d	++	48h	++
11a	+	30d	+	157d	+
11b	+++	31f	+++	49f	+++

14c	+
14d	++
15c	+
15d	+++

32h	+++
33f	+++
34f	+++
35f	++

50e	+++
51e	+++
102g	+++
52a	+++

Compus	IC_{50}
53d	+++
124g	+++
54d	+
55g	+++
56c	+++
57c	+++
59d	+++
60c	+++
142d	+++
61f	++
62c	+++
58b	+++
125c	+
63c	+++
64f	+++
65c	+++
66c	+++
67c	+++

Compus	IC_{50}
68c	+++
70a	+++
72c	+++
73c	+++
143g	+
144d	+++
74c	+++
156b	+++
75c	+++
76f	+++
77c	+++
78c	+++
145c	+++
79c	+++
126h	+++
80e	+++
81d	+
127b	+++

Compus	IC_{50}
158c	++
146g	++
82f	+++
83h	+++
147c	+++
84f	+++
85d	++
85c	+++
93h	+++
86b	+++
87c	+
88b	+++
128g	+++
89c	+++
160e	+++
129e	+++
161e	+++
91h	+++

Compus	IC_{50}
92b	+++
94c	+++

Compus	IC_{50}
108f	+++
187f	+++

Compus	IC_{50}
131b	+++
132b	+++

95e	+++
96e	+++
97b	+++
98e	+++
130g	+++
99b	+++
159f	++
100e	++
162e	+++
103d	+++
163d	+++
164e	+++
104e	+++
105e	+++
106e	++
107f	+++

109g	+++
165f	+++
110e	+++
111b	+++
166d	+++
112e	+++
113e	+++
114j	+++
115f	+++
167e	+++
116f	+++
118e	+++
119e	+++
120e	+++
121b	+++
122b	+++

123d	+++
133e	+++
134b	+++
135e	+++
136e	+++
137b	+++
138f	+++
139e	+++
140e	+++
141e	+++
148e	+++
149b	+++
150b	+++
151e	+++
168e	+++
153b	+++

Compus	IC_{50}
188b	+++
154g	+++
155e	+++
204e	+
169f	+++
43d	+++
69e	+++
170b	+++
189e	+++
171e	+++

Compus	IC_{50}
176e	++
178g	+++
179b	+++
180e	+++
181d	+++
182d	+++
200e	+++
183e	+
184e	++
185e	+++

Compus	IC_{50}
198b	+++
201b	+++
199f	+++
202e	+++
203e	+++
222f	+++
206e	+++
211e	+++
210e	+++
218f	+

172b	+++
152d	+++
173b	+++
174c	+++
190c	+++
117b	+++
175c	+++
177f	+++

186c	+++
191b	+++
192e	+++
193c	++
194d	+++
195d	+++
196d	+++
197c	+++

214f	+++
207e	+++
208d	+++
209c	+++
223e	+++
205d	+++
215h	+++
217e	+++

Compus	IC_{50}
224c	+++
237b	+++
225h	+++
212e	+++
213b	+++
211e	+++
226c	+++
227e	+++
228e	+++
229b	+++
219c	+++
220g	+++
221e	+++
216d	+
230e	++
231e	+++
232c	+++
233c	+++

Compus	IC_{50}
238c	+++
234f	+++
98f	+++
235b	+++
239c	+++
98g	+++
240d	+++
241e	+++
242b	+++
243d	+
244c	++
245g	+++
250f	++
246b	+++
247b	+++
248c	+++
249f	+++
236d	+++

Compus	IC_{50}
12c	+++
22a	+++
256c	+++
24b	+++
38f	+++
101c	+++
251e	++
252d	+++
255c	++
253f	+++
90d	+++
254c	+++

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}
334d	++	261e	+++	377e	+++
329b	+++	262e	+++	270e	+++
330e	+++	263e	+++	271e	+++
258f	+++	431e	+++	272e	+++
259e	+++	310e	+++	309b	+++
331e	+++	361e	+++	380e	+
266g	+++	407d	+	406e	+++
409f	+++	339e	+++	405e	+++
267h	+++	303g	+++	451e	+++
332e	+++	341e	+++	456e	+++
335d	+	376e	+++	410d	+++
350e	+++	336e	+++	273g	+++
408e	+	338e	+++	411e	+++
337b	+++	362e	+++	412b	+++
340e	++	264e	+++	436e	+++
360e	+++	351f	+++	390e	+++
268h	+++	374f	+++	257k	+++
461e	+++	269h	+++	414b	+++

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}
432e	+++	328f	+++	442d	+++
274g	+++	278e	+++	444e	+++
391f	+++	277e	+++	404e	+++
282f	+++	372e	+++	445e	+++
378d	+++	430e	+++	397e	+++
381e	+	440e	+++	398e	+++
314f	+++	458b	+++	283e	+++
435b	+++	413m	+++	446e	+++

434e	+++	396e	+++	423e	+++
275e	++	413a	+++	284f	+++
276f	+++	321f	+++	400e	+++
433e	+++	279e	+++	452d	+++
308h	+++	443i	+++	453d	+++
437e	+++	441e	+++	429e	+++
438e	+++	415e	+++	417e	+++
393d	+++	280e	+++	421e	+++
394e	+++	281e	+++	399d	+++
416d	+++	420e	+++	401e	+++

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}
454d	+++	322e	+++	318e	+++
419e	+++	322d	+++	316b	+++
402f	+++	287e	+++	293e	+++
457e	+++	288f	+++	379e	+++
395e	+++	320e	+++	426e	+++
455e	+++	324e	+++	427b	+++
403e	+++	289d	+++	294f	+++
386g	+++	290e	+++	295e	+++
285e	+++	291g	+++	296e	+++
342e	+++	333g	+++	313e	+++
326g	++	347b	+++	312b	+++
327d	+++	319e	+++	297e	+++
422e	+++	325a	+++	428e	+++
424d	+++	292f	+++	311b	+
343e	+++	349b	+++	307f	+++
323e	+++	348b	+++	298f	+++
345b	+++	317f	+++	315f	+++
346e	+++	425f	+++	383b	+++

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}

382h	+++	459h	+++	385d	+++
368c	+++	460d	+++	386c	+++
369d	+++	467b	+++	387b	+++
299c	+++	356c	+++	344f	+++
373b	+++	384c	+++	365f	+++
301b	+++	406c	+++	471d	+++
300c	+++	392g	+++	472b	+++
306f	+++	357b	+++	462c	+++
266g	+++	355c	+++	463b	+++
265g	+++	370f	+++	389c	+++
430c	+++	305d	+++	388d	+++
352c	+++	363b	+++	366d	+++
353b	+++	364d	+++	367c	+++
482b	+++	304b	+++	477c	+++
354c	+++	375c	+++	478b	+++
464d	+++	371e	+++	447d	+++
465b	+++	358c	+++	448c	+++
302f	+++	359b	+++	473e	+++

Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}	Compus	IC_{50}
480e	+++	492b	+++	507f	++
481b	+++	484c	+++	508b	+++
449c	+++	485b	+++	509d	+++
450b	+++	493b	+++	510d	+++
468h	+++	494b	+++	511e	+++
469g	+++	418c	+++	512d	+++
470b	+++	497d	+++	513c	+++
479d	+++	496c	+++	514d	+++

474c	+++
475g	+++
476f	+++
486c	+++
487b	+++
488c	+++
489b	+++
490c	+++
491b	+++
483e	+++

495d	+++
498c	+++
499b	+++
500e	+++
501f	+++
502e	+++
503e	+++
504e	+++
505d	+++
506e	+++

515c	+++
520c	+++
521b	+++
522e	+++
523b	+++
527b	+++
524b	+++
525c	+++
526b	+++
517d	+++

Compus	IC_{50}
518b	+++
516c	+++
519c	+++
530e	+++
529b	+++
528d	+++
531e	+++
532d	+++
533e	+++

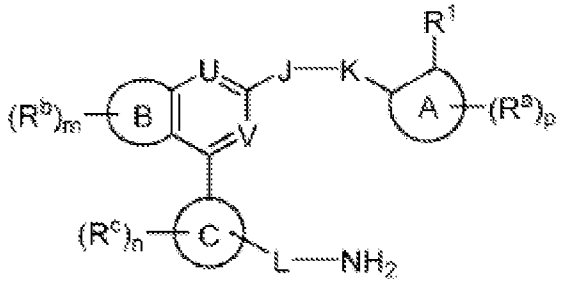
(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2015/009977
- WO-A1-2016/088082

(

57) Revendicări:

1. Compus din formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



(I);

în care:
inelul



este aril, heteroaril, cicloalchil, sau heterocicloalchil;
inelul



este pirolil;
inelul



este aril sau heteroaril;

R^a, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alchil), $-N(alchil)_2$, $-NHC(O)(alchil)$, $-CH_2NHC(O)(alchil)$, $-C(O)NH_2$, -C(O)(alchil), aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, cicloalchil, alcoxi, alchil, (cicloalchil)alchil, hidroxialchil, aminoalchil, și haloalchil;

R^b, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, ciano, $-NR^jR^k$, alchil, haloalchil, hidroxialchil, alcoxialchil, (hidroxi)haloalchil, hidroxi(cicloalchil)alchil, (cicloalchil)alchil, (heterocicloalchil)alchil, arilalchil, heteroarilalchil, cicloalchil, heterocicloalchil, aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, $-alchilen-NR^jR^k$, tosil, $-SO_2(alchil)$, $-SO_2(cicloalchil)$, -CO(alchil), -CO(cicloalchil), -CONH(alchil), $-CON(alchil)_2$, și -CONH(cicloalchil);

R^c, în mod independent pentru fiecare ocurență, este selectat din grupul constând din halogen, -OH, $-NR^jR^k$, alcoxi, și alchil;

R^1 este selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-CH_2COOH$, -CH(NH(CO)(alchil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalchil substituit cu aril))COOH, $-CO(NH)CH_2aril$, $-CO(NH)CH_2heteroaril$, -CO(NH)aril, și -CO(NH)heteroaril;

n este 0, 1, sau 2;

m este 0, 1, sau 2;

p este 0, 1, sau 2;

J este -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-;

K este -C(O)-, -NH-, -O-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alchil)-, sau -CH(alchil)-; în care cel puțin unul dintre J și K este -C(O)-, $-CH_2-$, sau -CH(alchil)-;

L este selectat din grupul constând din o legătură, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, și $-C(=CHR^L)-$;

în care R^L este H sau alchil;

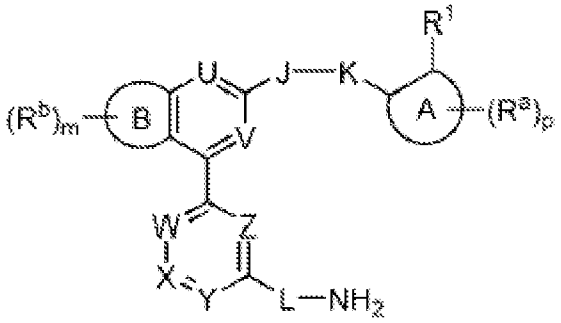
sau în care R^L și o ocurență a lui R^c luat împreună cu atomii intermediari formează un inel heteroaril substituit sau nesubstituit;

R^2 este alchil, hidroxialchil, sau haloalchil;

R^j și R^k sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H, alchil, aminoalchil, (heterocicloalchil)alchil, și heterocicloalchil;

U este N sau CR^3;
R^3 este H, halogen, alchil, alcoxi, sau haloalchil; și
V este N, sau CH.

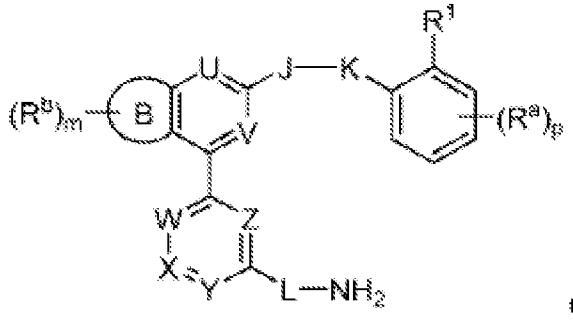
2. Compus conform revendicării 1, având structura din formula (Ia):



(Ia);

în care:
W este N, CH, sau CR^c;
X este N, CH, sau CR^c;
Y este N, CH, sau CR^c; și
Z este N, CH, sau CR^c.

3. Compus conform revendicării 1 sau 2, având structura din formula (Ib):



(Ib).

4. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care:
(a) p este 1, opțional în care R^a este alchil, cicloalchil, sau halogen; sau
(b) p este 0.

5. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care R^1este-CH_2COOH.

6. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care -J-K- este selectat din grupul constând din -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, și -CH_2O-

7. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care -J-K- este -CH_2O-.

8. Compus conform oricăreia dintre revendicările 3-7, în care U și V sunt fiecare CH; U este N și V este CH; U este CH și V este N; sau U și V sunt fiecare N.

9. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care :
(a) m este0; sau
(b) m este 1, opțional în care R^b este selectat din grupul constând din alchil, cicloalchil, hidroxialchil, alcoxialchil, haloalchil, halogen, și (cicloalchil)alchil.

10. Compus conform oricăreia dintre revendicările 2-9, în care fiecare dintre W, X, Y, și Z este CH.

11. Compus conform oricăreia dintre revendicările 2-9, în care cel puțin unul dintre W, X, Y, și Z este N.

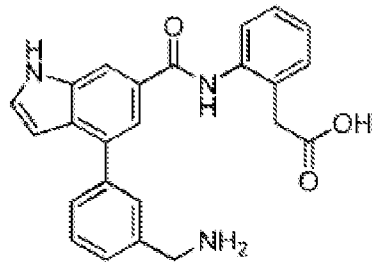
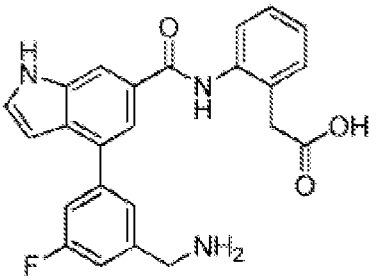
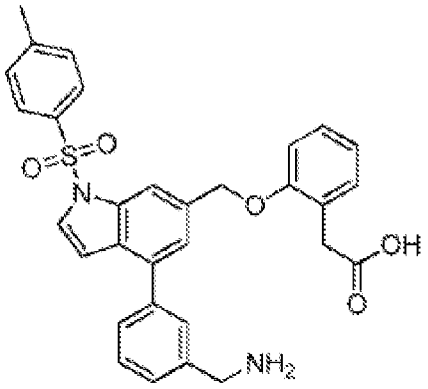
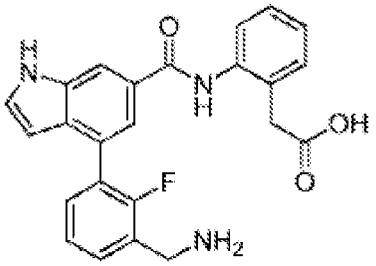
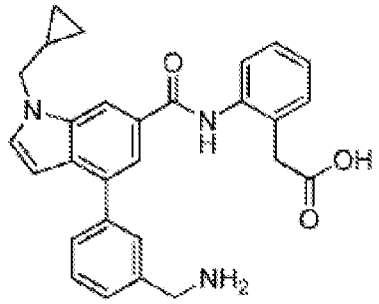
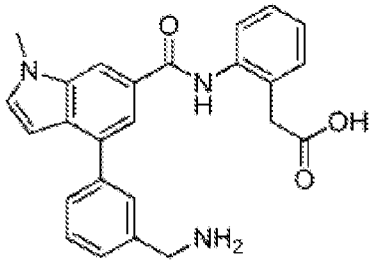
12. Compus conform oricăreia dintre revendicările 2-9, în care cel puțin unul dintre W, X, Y, și Z este CR^c.

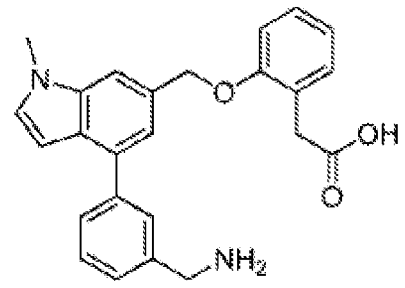
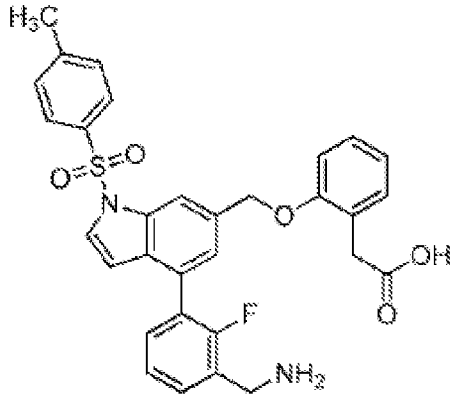
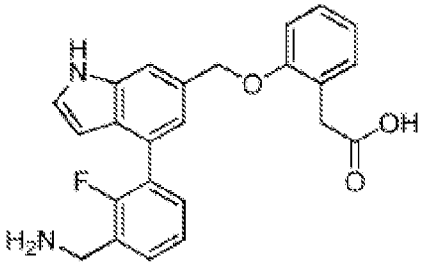
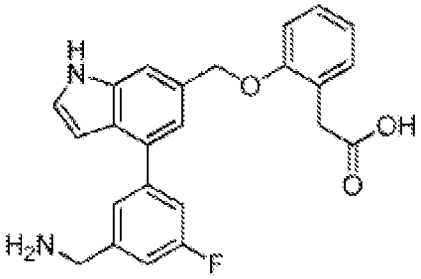
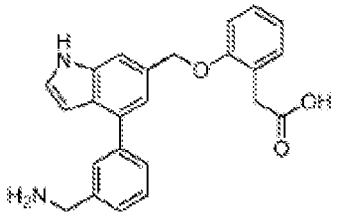
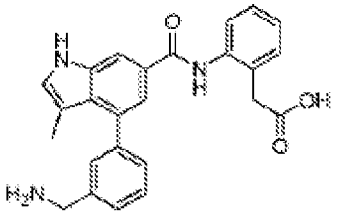
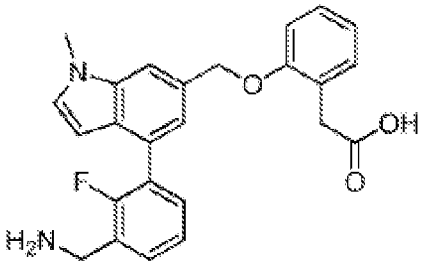
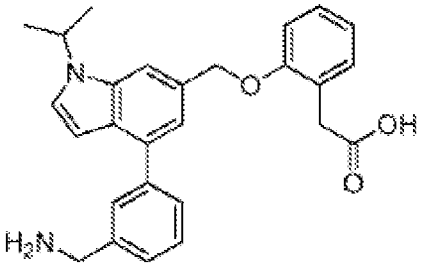
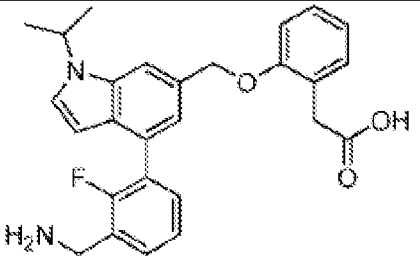
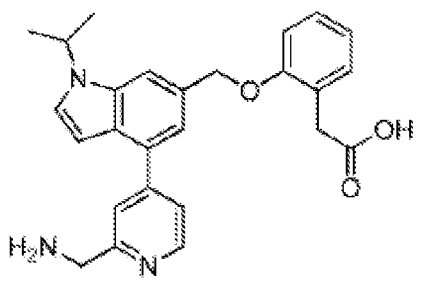
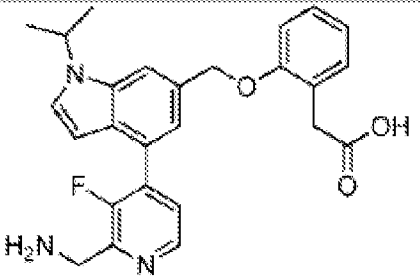
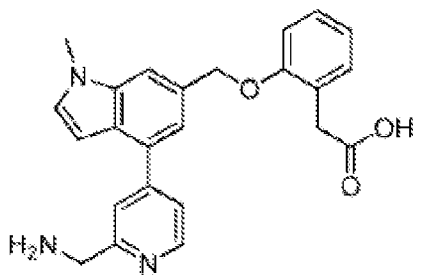
13. Compus conform revendicării 12, în care Z este CR^c.

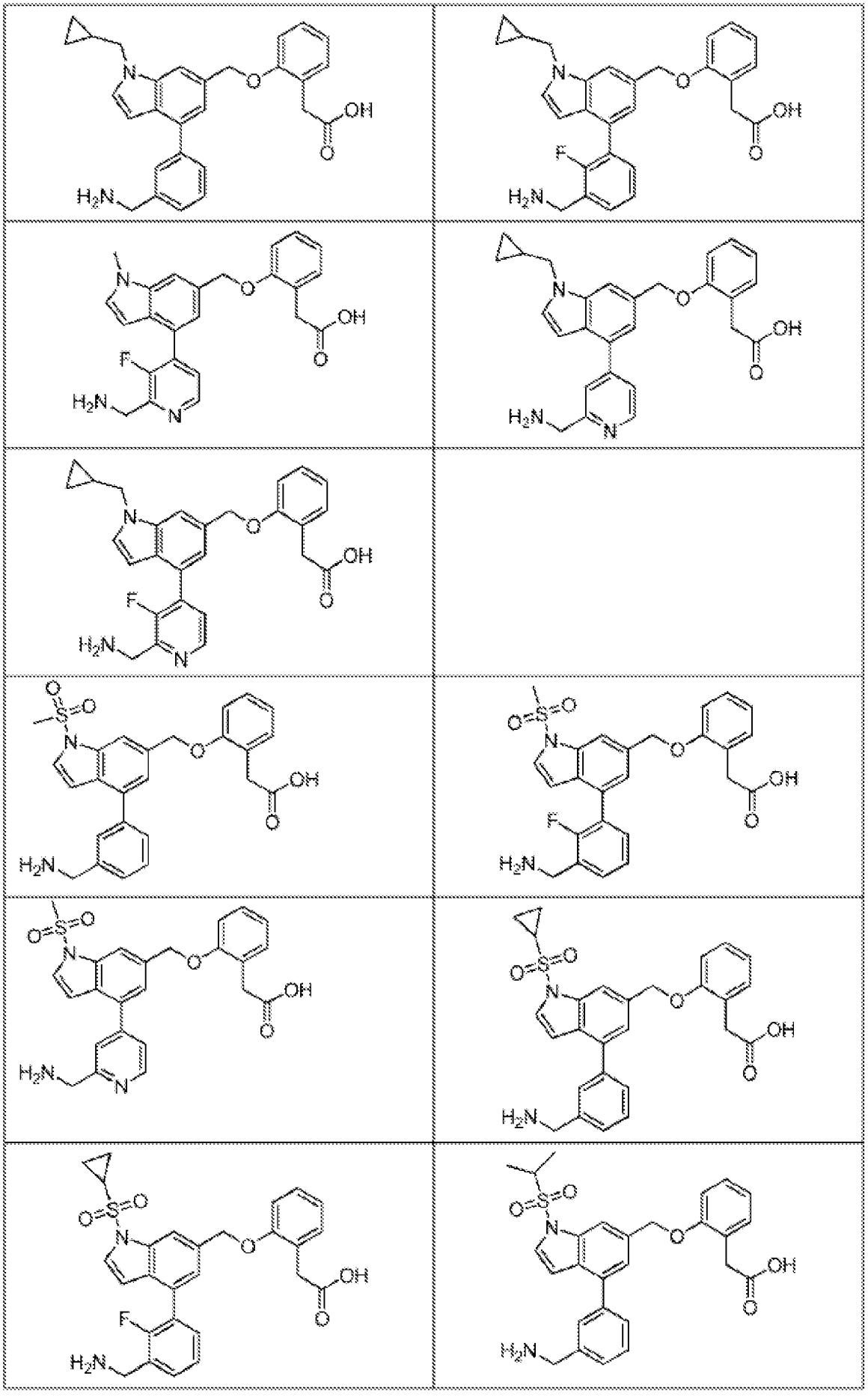
14. Compus conform revendicării 12 sau 13, în care R^c este halogen, de exemplu, fluor.

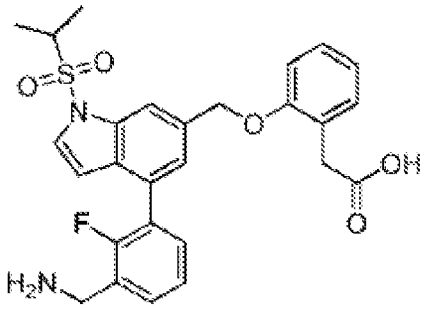
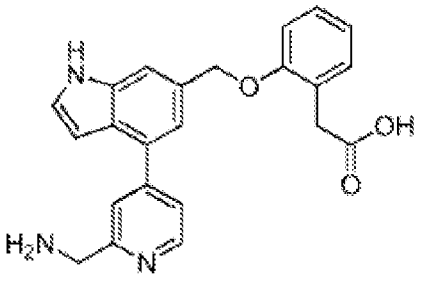
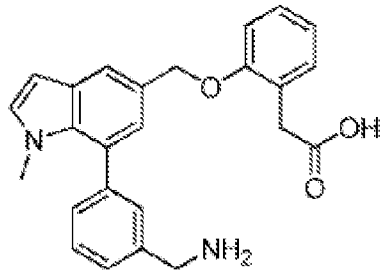
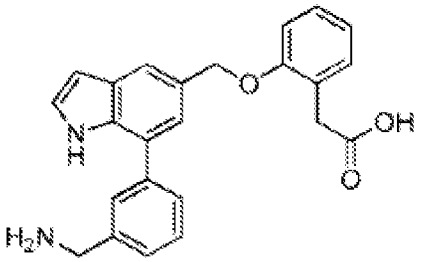
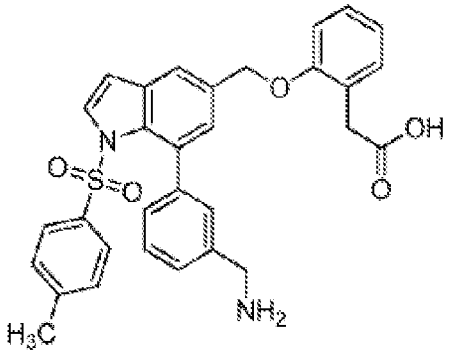
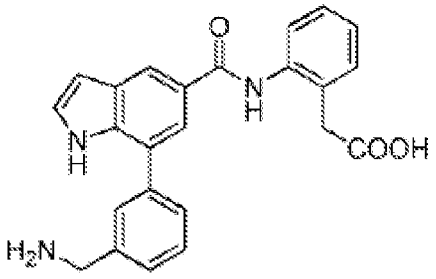
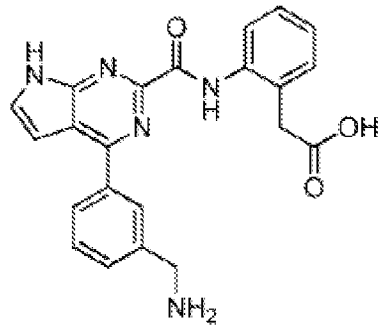
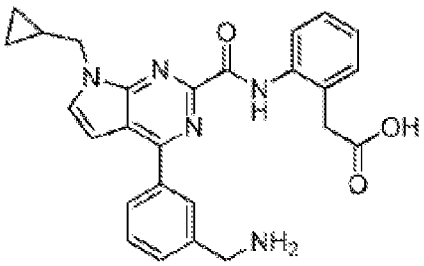
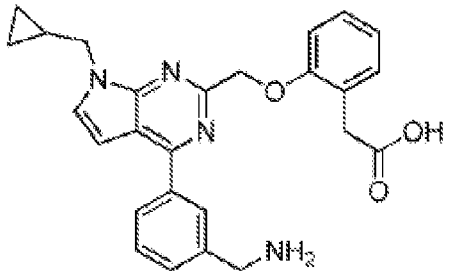
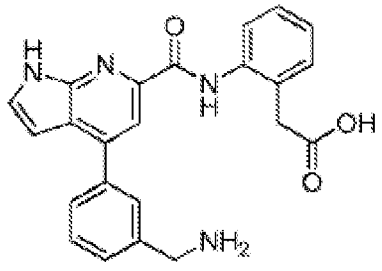
15. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-14, în care L este -CH_2-.

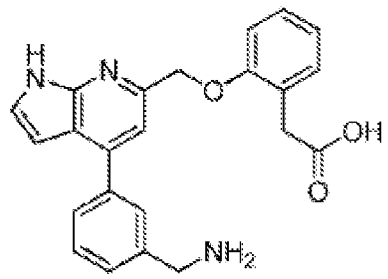
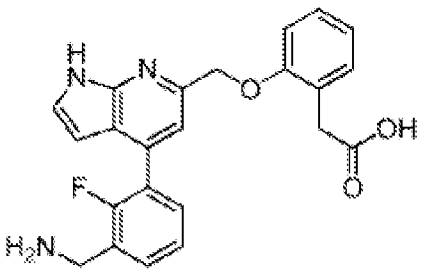
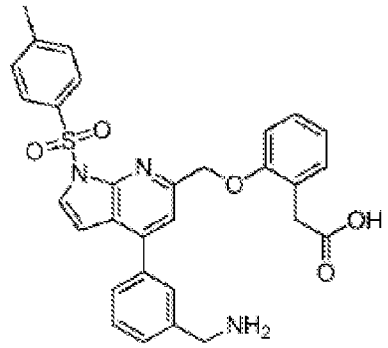
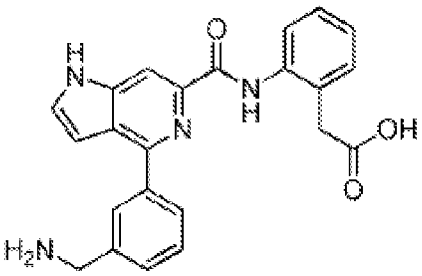
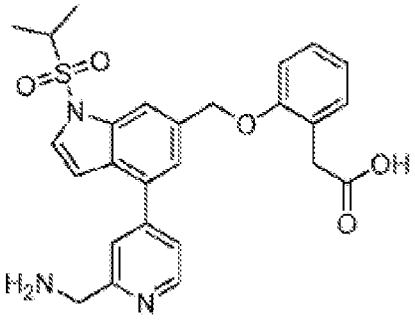
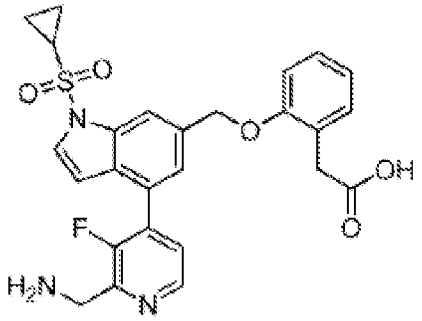
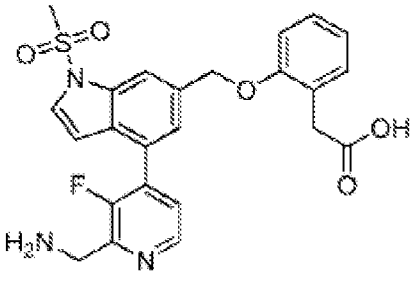
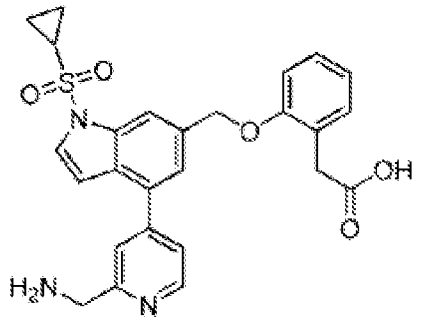
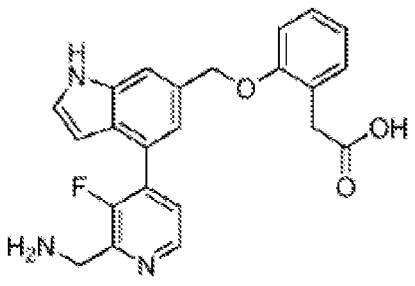
16. Compus conform revendicării 1, selectat din următorul tabel:

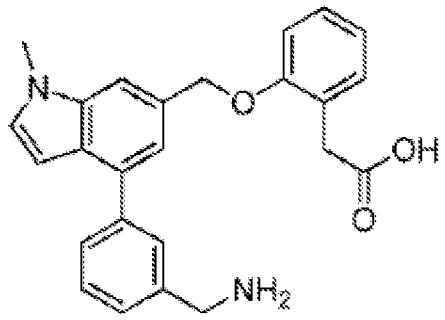
	
	
	
	
	
	



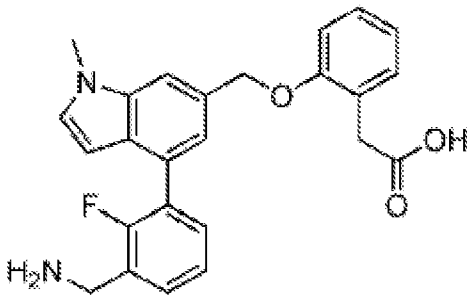
	
	
	
	
	

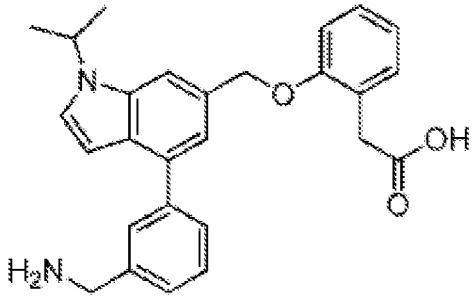
17. Compus conform revendicării 1, având structura:



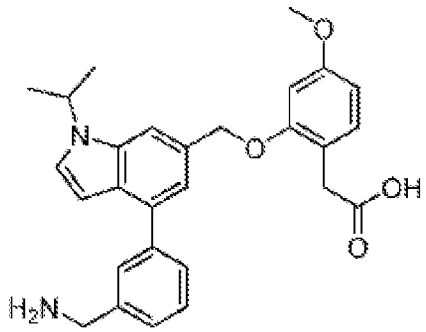
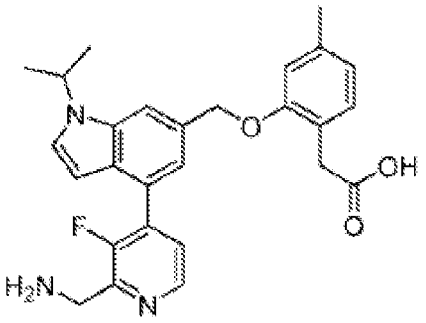
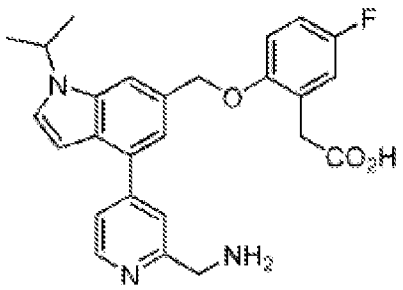
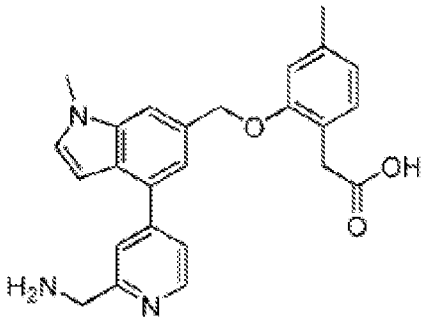
18. Compus conform revendicării 1, având structura:

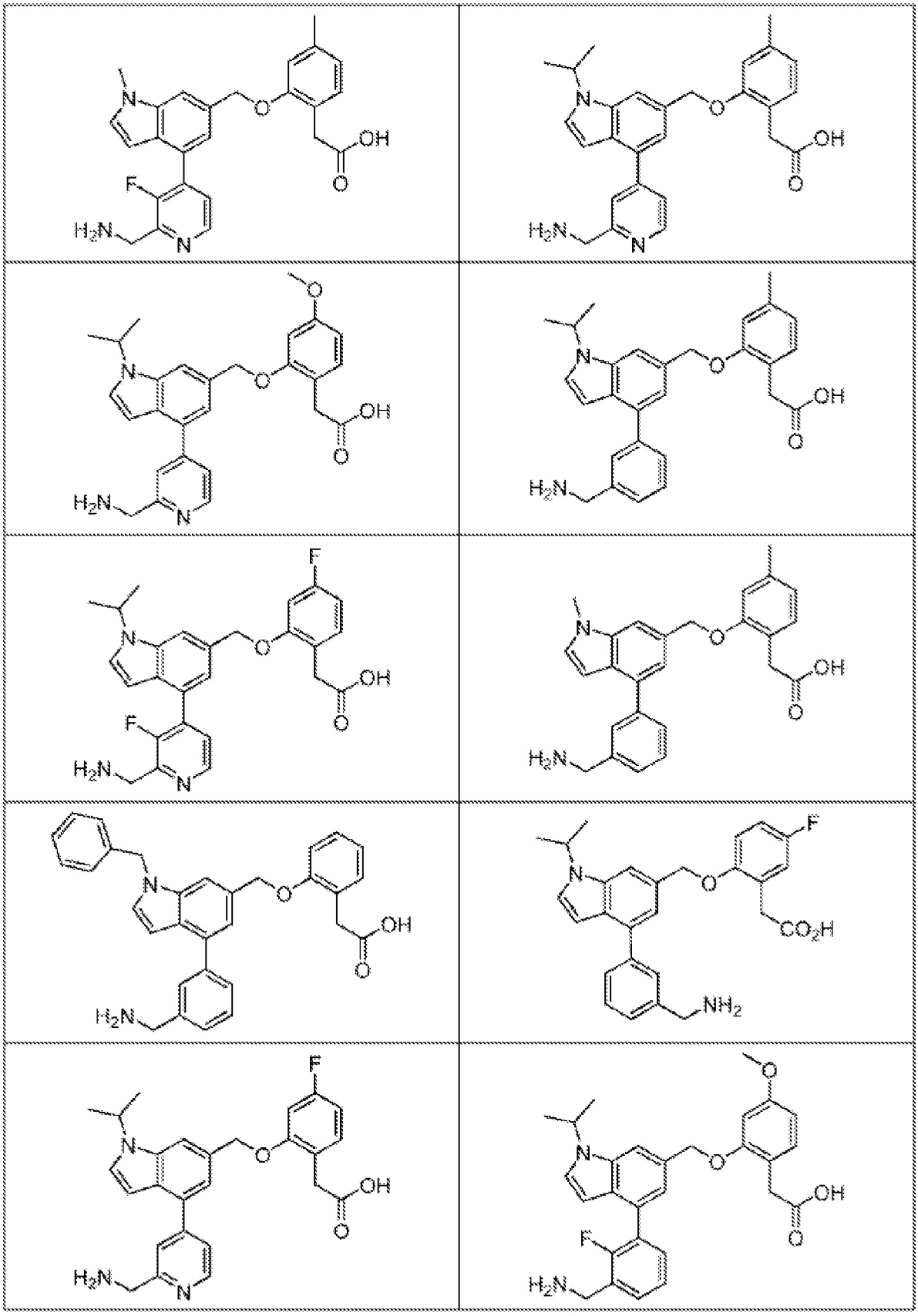


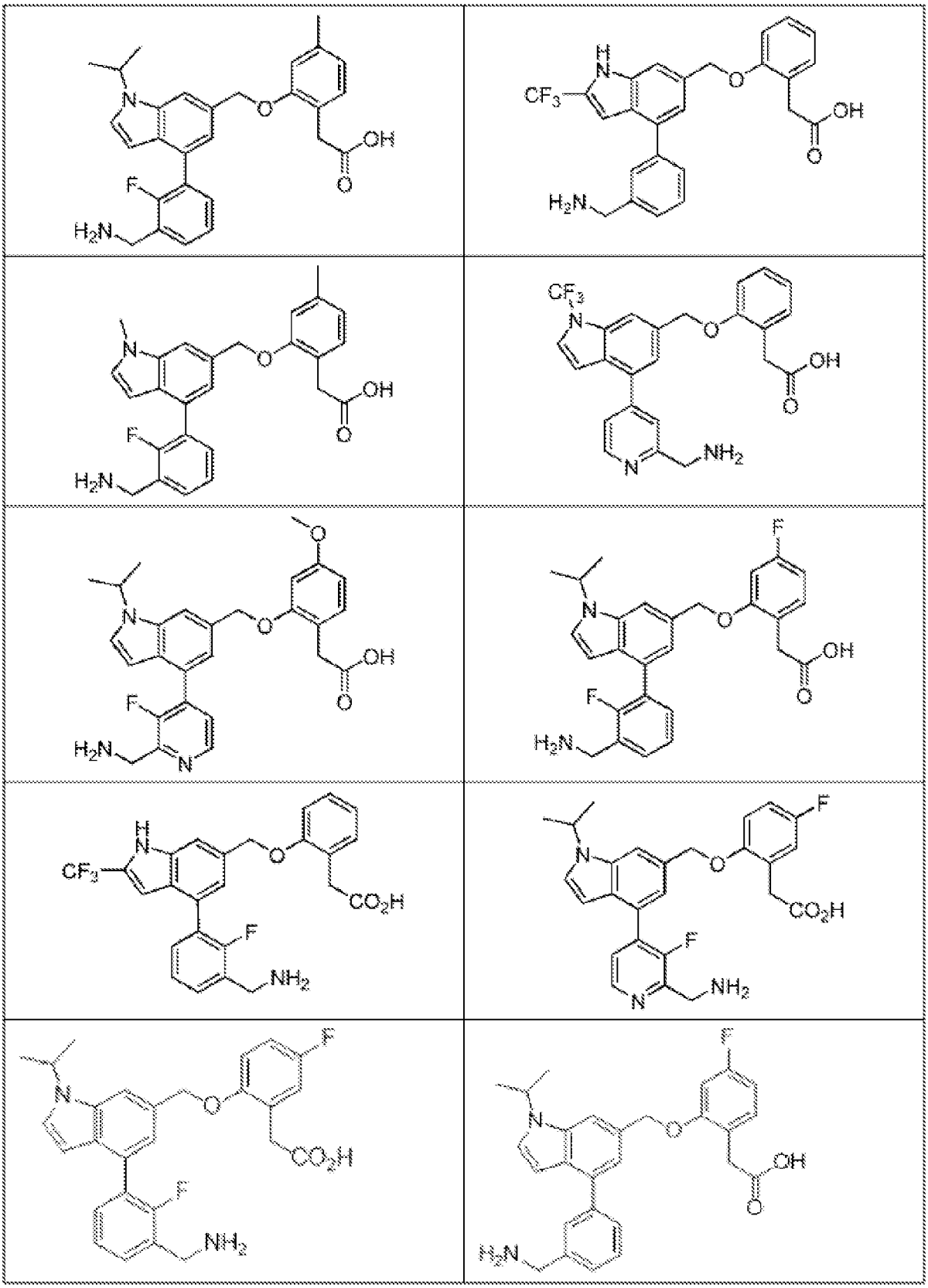
19. Compus conform revendicării 1, având structura:

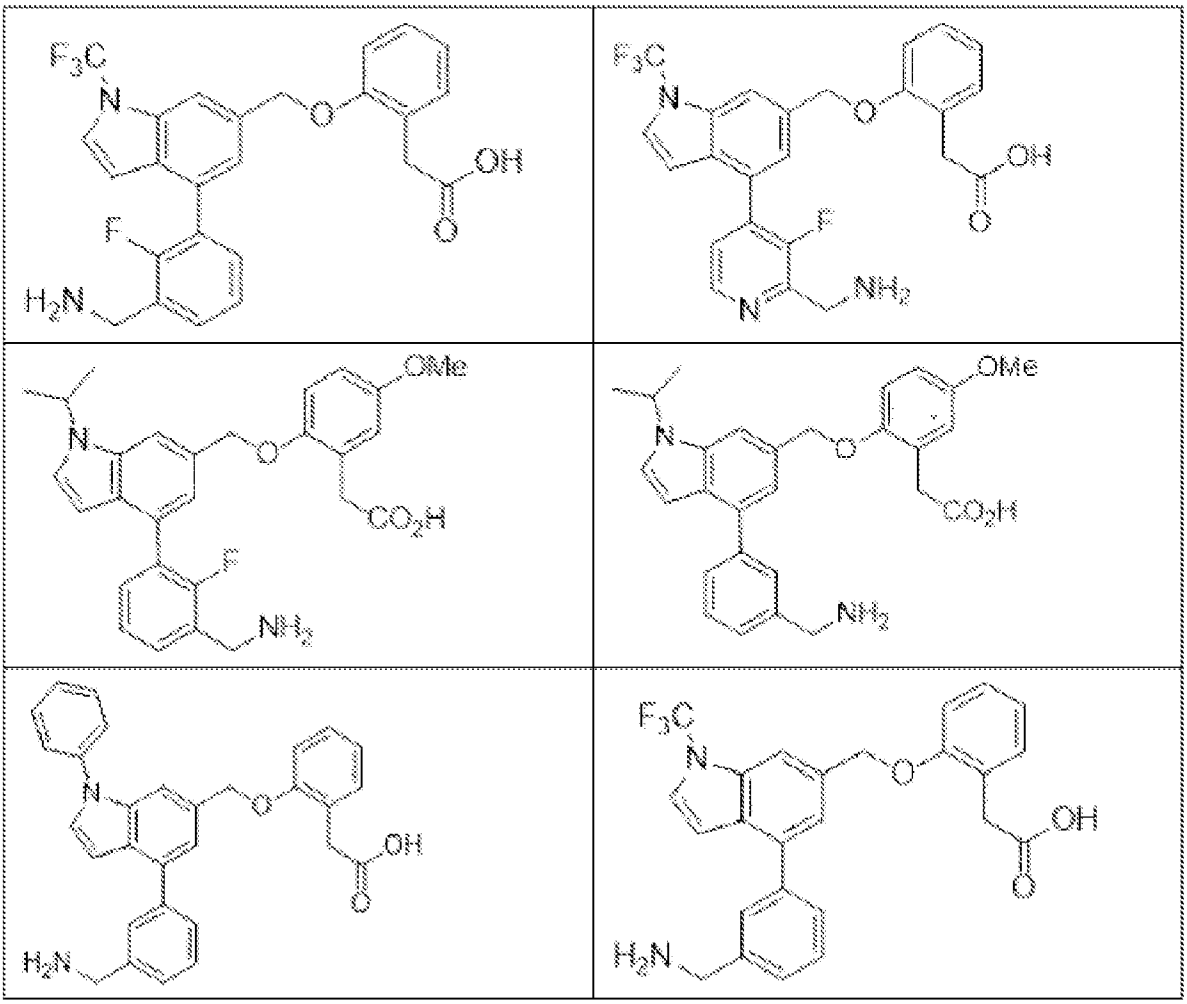


20. Compus conform revendicării 1, selectat din următorul tabel:

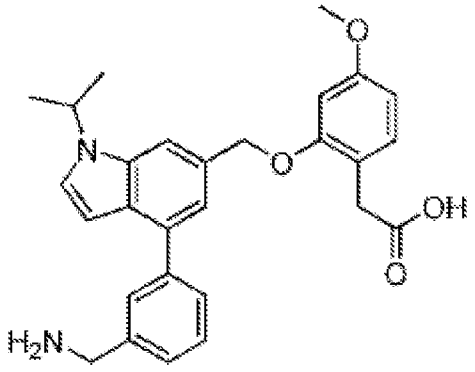
	
	



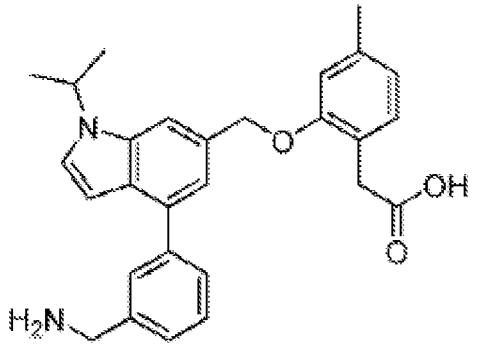




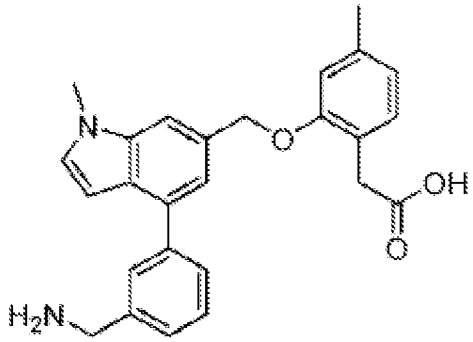
21. Compus conform revendicării 1, având structura:



22. Compus conform revendicării 1, având structura:



23. Compus conform revendicării 1, având structura:



24. Compoziție farmaceutică, cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1-23, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

25. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-23, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea sau prevenirea unei boli sau afecțiuni **caracterizate printr-o** activitate anormală a sistemului de complement.

26. Compus pentru utilizare conform revendicării 25, în care boala sau afecțiunea **caracterizată prin** activitate anormală a sistemului de complement este o tulburare imunologică; sau este o boală a sistemului nervos central; sau este o boală neurodegenerativă sau o boală neurologică; sau este o boală renală; sau este o boală cardiovasculară.

27. Compus pentru utilizare conform revendicării 25, în care boala sau afecțiunea **caracterizată prin** activitate anormală a sistemului de complement este selectată din grupul constând din hemoglobinurie nocturnă paroxistică, sindrom uremic hemolitic atipic, respingerea transplantului de organe, miastenia gravis, neuromielita optică, glomerulonefrita membranoproliferativă, boala cu depozit dens, boala de aglutinină rece, și sindromul antifosfolipidic catastrofal.

28. Compus pentru utilizare conform revendicării 25, în care boala sau afecțiunea **caracterizată prin** activitate anormală a sistemului de complement este hemoglobinurie nocturnă paroxistică.