

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033622**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.11

(21) Номер заявки
201792094

(22) Дата подачи заявки
2016.03.23

(51) Int. Cl. **C07D 307/84** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПОЛИМЕРАЗЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

(31) **62/136,857**

(32) **2015.03.23**

(33) **US**

(43) **2018.03.30**

(86) **PCT/US2016/023664**

(87) **WO 2016/154241 2016.09.29**

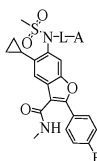
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КОКРИСТАЛ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Якобсон Ирина К., Физ Майкл Д., Ли
Сэм С. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2009137500
WO-A1-2012067663
WO-A2-2004041201
Maynard et al.: "Supporting Information to
"Discovery of a Potent Boronic Acid Derived
Inhibitor of the HCV RNA-Dependent RNA
Polymerase Methods"", J. Med. Chem. 2014,
57, 1902-1913, 14 May 2013 (2013-05-14),
pages SI-1, XP055279913, Retrieved from the
Internet: URL: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jm400317w> [retrieved on 2016-06-13], pages SI-4 to
SI-5, table SI-3.

(57) Изобретение относится к соединениям, представленным общей формулой I



и их фармацевтически приемлемым солям, где L и A (и дополнительные заместители) являются такими, как определено в классах и подклассах описания изобретения, композициям, содержащим такие соединения, которые являются полезными в качестве ингибиторов полимеразы вируса гепатита С и, таким образом, являются полезными, например, в качестве лекарственных средств для лечения инфекции HCV. Изобретение также относится к способу лечения или профилактики инфекции или реактивации вируса гепатита С у вирусоносителя и к применению заявленных соединений для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции гепатита С или реактивации вирусоносителя.

B1**033622****033622****B1**

Изобретение относится к соединениям, композициям и способам ингибирования вируса гепатита С.

Уровень техники

Вирус гепатита С (HCV) представляет собой оболочечный, содержащий одноцепочечную +РНК, вирус рода *Hepacivirus*, принадлежащий к семейству *Flaviviridae*. Инфекция HCV является основной причиной заболевания печени и цирроза у людей. Передача происходит главным образом путем трансфузионного воздействия зараженной крови, как правило, вследствие использования инъекционных наркотиков или в результате травмирования предметами, зараженными кровью, а также связана с сексуальным контактом с инфицированными партнерами. Благодаря тестированию на наличие вируса риск передачи путем переливания крови или трансплантации крайне низок. Инфекция часто протекает бессимптомно, или симптомы нечеткие, и около 15-20% инфицированных людей могут избавляться от вируса без лечения. Однако инфекция у остальных 80-85% инфицированных людей развивается в персистирующую инфекцию, которая может быть пожизненной, что приводит к заболеванию печени, что в дальнейшем может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Инфекция HCV является наиболее распространенным хроническим заболеванием, передающимся через кровь, в Соединенных Штатах Америки, поражающим около 4 млн человек и приводящим к смерти около 12.000 человек в год. ("Evaluation of Acute Hepatitis C Infection Surveillance - United States, 2008," MMWR, November 5, 2010, 59(43).) Около 170 млн человек во всем мире страдают хроническим гепатитом С. (Chen et al. , Int J Med Sci, 2006, 3(2):47-52.) Индивидуальные последствия HCV инфекции включают снижение ожидаемой продолжительности жизни, хроническое истощающее заболевание печени и, возможно, рак печени, а также риск инфицирования сексуальных партнеров и работников здравоохранения. Экономические последствия хронической HCV инфекции в Соединенных Штатах Америки чрезвычайно велики. Прямые медицинские расходы оцениваются в \$10,7 млрд в год за 10-летний период 2010-2019 гг., а социальные расходы по прогнозам составят \$54,2 млрд, и расходы, связанные с потерей работоспособности, составят \$21,3 млрд.

Вирус гепатита С интенсивно изучается, и многое известно о его генетике и биологии. Для обзора этой темы см. Tan, Ed., *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*, Horizon Bioscience, Norfolk, UK (2006). HCV имеет простой геном, который представлен в одной открытой рамке считывания и имеет размер около 9,6 тысяч нуклеотидов. Геном транслируется в инфицированной клетке, в результате чего синтезируется один полипротеин (белок-предшественник), состоящий из примерно 3000 аминокислот, который затем протеолитически обрабатывается клеткой-хозяином и вирусными ферментами для получения по меньшей мере 10 структурных и неструктурных (NS) белков. У инфицированных людей выделено 16 различных антигенно и/или генетически идентифицируемых подтипов или генотипов, некоторые из которых далее подразделяются на подтипы.

HCV быстро мутирует по мере его репликации и, как полагают, существует как совокупность вирусных квазивидов, что означает, что он быстро мутирует, когда он реплицируется, что приводит к формированию множества генетически-различных конкурирующих разновидностей вируса, имеющих сопоставимую эволюционную пригодность. Эта внутриорганизменная генерация многих разновидностей у одного инфицированного человека очень затрудняет выделение отдельного типа для разработки вакцины и, как полагают, связана с трудностью разработки вакцины, развитием резистентности вируса к конкретным лекарственным препаратам и постоянством присутствия вируса у вирусоносителя. Возможно, что вирус способен развиваться в иммунологически различные квазивиды под давлением иммунного ответа хозяина, тем самым позволяя ему выживать и сохраняться.

Другим фактором, затрудняющим разработку лечения HCV инфекции, является узкий диапазон хозяев и, как известно, сложная проблема поддержания вируса в клеточной культуре.

Большинство исследований было проведено с использованием систем псевдочастиц. Псевдочастицы состоят в основном из нуклеокапсидов, окруженных липидной оболочкой, и содержат гликопротеиновые комплексы HCV. Эти псевдочастицы использовались для выяснения ранних стадий цикла репликации вируса, связывания рецепторов и изучения нейтрализующих антител. Несмотря на это, у псевдочастиц есть значительное ограничение в том, что они не могут повторить полный цикл репликации. Другие системы, описанные для исследования HCV, включают культуру субгеномных РНК в клетках Huh-7 и культуру в первичных человеческих гепатоцитах, а также суррогатные модели, такие как вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV).

Значительные исследования были также сделаны в синтетических РНК-репликонах, которые самоамплифицируются в клетках гепатомы человека и повторяют многие, но не все, этапы из цикла репликации HCV. До сих пор такие репликоны были субгеномными, таким образом не могли приводить к формированию полноценных инфекционных вирусных частиц. Более того, такая репликонная система функционирует только с использованием генотипа 1b HCV (HCV1b). Совсем недавно поддержание HCV в культуре клеток стало возможным благодаря выделению клона JFH-1 (HCV 2a). Хотя его уникальность остается не полностью понятой, JFH-1 реплицируется до высоких уровней в клетках Huh-7 (гепатоцеллюлярная карцинома) и других типах клеток в культуре и продуцирует инфекционные частицы. Поддержание JFH-1 в культуре привело к тому, что он стал генетически приспособленным к клеточной культуре и он больше не может быть представителем клинического изолята вируса, но вирусные частицы являются

ся, по-видимому, функциональными вирионами, поскольку они являются инфекционными в культуре и в инокулированных животных, несущих ксенотрансплантаты печени человека. По-видимому, эффективность репликации JFH-1 существенно зависит от гена NS5B клона. Замена генами NS5B из других генотипов сложна. Woerz et al., 2009, *J Viral Hepat*, 16(1):1-9. Другие репликационные системы были разработаны с использованием различных маркеров репликации и для различных генотипов HCV, включая HCV 1a и HCV 2a. См., Huang et al., "Hepatitis C Virus-related Assays," глава 2 в *Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development*, S-L Tan and Y He, eds., Caister Academic Press (2011), at pp 56-57.

Одобрённое фармацевтическое лечение включает инъекцию интерферона, обычно пегилированных версий, включая пегинтерферон альфа-2a (Pegasys®) или пегинтерферон альфа-2b (PegIntron®). Клиническое использование пегилированного интерферона было одобрено FDA в 2001 году. Рибавирин (например, Ribasphere®, Virazole®, Copegus®, Rebetol®), аналог гуанозина, который обладает активностью широкого спектра действия против вирусов, используется для лечения инфекции HCV, но, по-видимому, не эффективен против HCV при использовании в качестве монотерапии. Текущая стандартная терапия включает введение пегинтерферона в комбинации с рибавирином. Применение такого режима лечения ограничено из-за побочных эффектов (например, гриппоподобные симптомы, лейкопения, тромбоцитопения, депрессия и анемия) и умеренной эффективности; успех частично зависит от генотипа, преобладающего у пациента. См. Ghany et al., *Hepatology*, 2011, 54 (4):1433-44.

В дополнение к режиму пегилированный интерферон/рибавирин три различных противовирусных агента прямого действия были одобрены для использования у людей, имеющих HCV инфекцию. К ним относятся софосбувир (Sovaldi®, Gilead Sciences), ингибитор полимеразы NS5B; симепревир (Olysio®, Janssen Pharmaceuticals), ингибитор протеазы NS3 и ледипасвир (Gilead Sciences), ингибитор NS5A. Многочисленные альтернативные фармацевтические подходы к лечению инфекции HCV все еще находятся на стадии исследования и разработки. Например, рекомбинантные и модифицированные молекулы интерферона также были предметом программ развития, включая, например, рекомбинантный альфа-интерферон (BLX-883, Locteron®, Biolex/Octoplus) и альбинтерферон альфа-2b (Zalbin®, Human Genome Sciences).

Белок HCV NS3-4A, сериновая протеаза, которая является ферментом, необходимым для репликации вируса, была предметом интенсивных фармацевтических исследований. Ряд компаний стремятся разработать ингибиторы этого фермента. Некоторые из ранних молекул - телапревир (Incivek®, VX-950, Vertex) и боцепревир (Victrelis®, SCH503034, Merck & Co.), каждый из которых был одобрен как противовирусное средство прямого действия. Эти различные молекулы могут быть полезны в качестве отдельных терапевтических средств, но некоторые также исследуются в сочетании с терапией интерфероном/рибавирином и/или соединениями, которые могут быть эффективными против HCV с помощью других механизмов. Однако считается, что вирусная резистентность к отдельным ингибиторам протеазы легко приобретается. Morrison and Haas, *In Vivo*, May 2009, 42-47.

Также изучается полимеразы NS5B HCV. Этот белок представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), которая необходима для синтеза вирусной РНК и, следовательно, для завершения жизненного цикла вируса. Обзор белка NS5B доступен в главе 10 Tan, см. выше.

Многие группы в настоящее время работают над разработкой ингибиторов полимеразы NS5B. Wang et al. (*J Biol Chem*, 2003, 278 (11), 9489-95) сообщают, что некоторые молекулы нуклеозида связываются с аллостерическим сайтом на полимеразе, что мешает конформационному изменению, требуемому для активности. Biswal et al. (*J Biol Chem*, 2005, 280 (18), 18202-10) сообщают о кристаллических структурах, свидетельствующих о том, что полимеразы NS5B имеют две конформации, с грубой структурой, напоминающей домены классических пальцев, ладони и большого пальца других полимераз. В этой статье также показаны кокристаллические структуры для двух ингибиторов, связанных с полимеразой, и предлагаются гипотезы о механизме ингибирования полимеразы. Li et al. (*J Med Chem*, 2007, 50 (17): 3969-72) сообщают о некоторых дигидропиридиновых соединениях, которые, как полагают, являются перорально доступными аллостерическими ингибиторами. См. также Li et al., *J Med Chem*, 2009, 52:1255-58.

Ингибиторы NS5B можно классифицировать на три группы: нуклеозидные аналоги (NI), ненуклеозидные аналоги (NNI) и пирофосфатные соединения (PPi). См., Powdrill et al., *Viruses*, 2010, 2:2169-95 and Appleby et al., "Viral RNA Polymerase Inhibitors," Chapter 23 in *Viral Genome Replication*, Cameron et al., eds., Springer Science+Business Media 2009.

Соединения-аналоги нуклеозидов (NI), которые связываются с активным сайтом фермента и конкурируют с природными нуклеозидтрифосфатами, препятствуют синтезу вирусной РНК. Ряд этих соединений вступил в клинические испытания. Ингибиторы нуклеозидов включают, например, IDX184 (Idenix), RG7128 (RO5024048, Pharmasset/Roche) и, прежде всего, недавно одобренный софосбувир (SOVALDI®, PSI-7977, Gilead/Pharmasset).

Напротив, ненуклеозидные ингибиторы, по-видимому, связываются с аллостерическими сайтами NS5B, из которых около 4 хорошо охарактеризованы. Id. Соединения NNI включают, например, филибувир (Pfizer), тегобувир (GS 9190, Gilead), VX-222 (Vertex), A-837093 (Abbott), ABT-072 (Abbott), ABT-333

(Abbott) и PF-868554 (Pfizer).

Также среди нуклеозидных ингибиторов NS5B есть ряд тиафен-2-карбоновых кислот и их производных. См., например, Chan et al., Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14, 793-96; Международные патентные публикации WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 2004/052879 A2, WO 2004/052885 A1, WO 2006/072347 A2, WO 2006/119646 A1, WO 2008/017688 A1, WO 2008/043791 A2, WO 2008/058393 A1, WO 2008/059042 A1, WO 2008/125599 A1 и WO 2009/000818 A1. См. также патенты США 6881741 B2, 7402608 B2 и 7569600 B2. См. также Yang et al., Bioorg Med Chem Lett 2010, 20, 4614-19, где указаны некоторые биоизостеры таких соединений. Другие подобные соединения описаны, например, в патентах США 6887877 B2 и 6936629 B2.

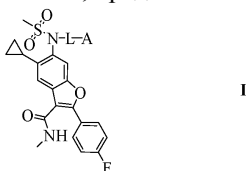
Пирофосфатные соединения (PPi) имитируют природные пирофосфаты, высвобождаемые во время реакций переноса нуклеотида.

Различные соединения NI и NNI продемонстрировали безопасность либо эффективность в клинических испытаниях, но многие до сих пор не получили одобрения для лечения людей. Напротив, соединения PPi в большинстве случаев находятся на стадии исследования.

Сохраняется сильная потребность в более эффективных фармацевтических препаратах, включая медикаменты, которые полезны в качестве отдельных агентов или в сочетании с другими активными агентами для лечения гепатита С у людей.

Краткое описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к соединениям, представленным общей формулой I



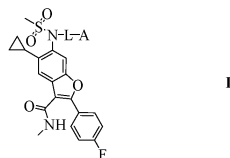
и их фармацевтически приемлемым солям, где L, A, D и E имеют значения, указанные в классах и подклассах данного изобретения, а также композициям (например, фармацевтическим композициям), содержащим такие соединения, которые являются полезными в качестве ингибиторов вирусной полимеразы гепатита С и, таким образом, полезны, например, в качестве лекарственных средств для лечения HCV инфекции и заболеваний, ассоциированных с такой инфекцией или развивающихся вследствие нее.

В некоторых других вариантах реализации изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по данному изобретению, причем соединение присутствует в количестве, эффективном для ингибирования активности полимеразы HCV. В некоторых других вариантах реализации изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к способам лечения любого расстройства, конститутивно связанного с HCV-инфекцией, репликацией или с активностью полимеразы HCV, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Подробное описание сущности изобретения

В одном аспекте изобретение относится к соединениям, имеющим структуру, представленную формулой I



или его фармацевтически приемлемой соли,
где

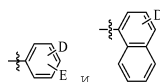
L представляет собой $-(CH_2)_x-[O(CH_2)_w]_y-O-(CR^d)_z-$, где каждый R^d выбран из водорода, метила и фенила или оба R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкил;

w равно от 2 до 4 ;

x равно от 2 до 6; и

y и z каждый независимо равны от 0 до 5, при условии, что когда y равно 0, то (x+z) равно от 4 до 11;

A выбран из $-CO_2H$, $-CONHOH$, $-CO_2-C_{1-4}$ алкила, $-C(O)NH_2$, хлорпиридина, $-OC_{1-2}$ алкилен- CO_2H , $-OC_{1-2}$ алкилен- CO_2C_{1-4} алкила, $SC(O)CH_3$,



где D представляет собой $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO_2H , $-(C_{0-3}$ алкилен)- CO_2C_{1-5} алкил, $-(C_{0-3}$ алкилен)- $CONHOH$, $-C(O)CH=CH(OH)CO_2H$, $C(O)CH=CH(OH)CO_2C_{1-4}$ алкил, $-CO_2CH_2C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2SC_{1-4}$ алкил,

-CO₂Bn, или -CO₂CH₂CO₂C₁₋₄алкил, и

Е представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, -OC₁₋₄алкил, -NH-C₁₋₄ алкил, -C₀₋₃алкилен-NH₂, NO₂ или отсутствует.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых Е представляет собой фтор, метил, NH₂, NO₂ или отсутствует.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых x=2, w=2, y=1 и z=1.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых x=3, y=1 и z=1.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых у равен от 1 до 4.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых L представляет собой -(CH₂)_x-(OCH₂CH₂)_y-O-(CH₂)_z.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых А представляет собой -CO₂H, CONHOH, -CO₂-C₁₋₄алкил, -C(O)NH₂, -OC₁₋₂алкилен-CO₂H, или -OC₁₋₂ алкилен-CO₂C₁₋₄алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых А представляет собой ,

D представляет собой -(C₀₋₃алкилен)-CO₂H, -(C₀₋₃алкилен)-CO₂C₁₋₅алкил, или -(C₀₋₃алкилен)-CONHOH, и Е отсутствует.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых D находится в пара- или мета-положении в фенильной группе.

В различных вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, в которых А представляет собой ,

D представляет собой -CO₂H, -CO₂C₁₋₅алкил или -CONHOH;

Е отсутствует;

x равно от 4 до 6 (например, 5);

y равно от 0 до 1 и w равно 2 (например, y равно 0);

z равно от 0 до 2 (например, 1); и/или оба R^d представляют собой водород.

В различных вариантах реализации изобретение относится к соединениям формулы I, где x равно 5,

y равно 0, z равно 1, оба R^d представляют собой водород, А представляет собой , D представляет собой -CO₂H (например, -CO₂H в пара-положении на фенильной группе), и Е отсутствует.

В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из

4-[3-(2-(2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-

метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-

этокси)-этокси)-этоксиметил)-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-

еновой кислоты этилового эфира (2-9С);

4-[4-(2-(2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-

метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этилового эфира (2-9H);

4-{4-[2-(2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси)-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этилового эфира (2-9I);

4-(4-{2-[2-(2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси)-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этилового эфира (2-9J);

4-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10A);

4-(3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10B);

4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10C);

4-(3-{2-[2-(2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси)-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10E);

4-{4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10F);

4-(4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10G);

4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-

метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-этоксиметил]-фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10H);

4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-этокси)-этоксиметил]-фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10I);

4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-этокси)-этоксиметил]-фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (2-10J);

4-{3-[2-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-пропокси)-этоксиметил]-фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (3-8A);

4-{3-[3-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-пропоксиметил]-фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (3-8B);

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-(N-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)-этокси)-этокси)-этил)-метилсульфонамидо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамида (04-5);

2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты метилового эфира (6-6A);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты метилового эфира (6-6B);

3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты метилового эфира (6-6C);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты метилового эфира (6-6D);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-

этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты метилового эфира (6-6E);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты метилового эфира (6-6F);

2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты (6-7A);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты (6-7B);

3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты (6-7C);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты (6-7D);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты (6-7E);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты (6-7F);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты этилового эфира (6-8B1);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты пропилового эфира (6-8B2);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты бутилового эфира (6-8B3);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты пентилового эфира (6-8B4);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-

бензойной кислоты карбамоилметилового эфира (6-8B5);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты метилсульфанилметилового эфира (6-8B6);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты этоксикарбонилметилового эфира (6-8B8);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты метилового эфира (11-5A);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты этилового эфира (11-5B);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты метилового эфира (11-5C);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты (11-6A);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты (11-6B);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этил}-бензойной кислоты (11-6C);

2-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-пропил}-бензойной кислоты метилового эфира (12-6A);

2-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-пропил}-бензойной кислоты (12-7A);

3-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-пропил}-бензойной кислоты (12-7B);

4-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-

этокси]-пропил}-бензойной кислоты (12-7С);

4-[2-(4-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-бутокси)-этил]-бензойной кислоты метилового эфира (13-7С);

4-[4-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-бутил]-бензойной кислоты метилового эфира (13-7А);

4-[3-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-пропокси)-пропил]-бензойной кислоты метилового эфира (13-7В);

4-(2-(4-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)-метилсульфонамидо)-бутокси)-этил)бензойной кислоты (13-8С);

4-[3-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-пропокси)-пропил]-бензойной кислоты (13-8В);

4-(7-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]-метансульфониламино}-гептил)-бензойной кислоты (13-8D)

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-бензойной кислоты этилового эфира (14-6А);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-бензойной кислоты этилового эфира (14-6В);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-бензойной кислоты этилового эфира (14-6С);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-бензойной кислоты (14-7А);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-бензойной кислоты (14-7В);

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-

этоксид-этоксид}-бензойной кислоты (14-7С);

4- (6- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-гексидоксид) -бензойной кислоты этилового эфира (15-7);

4- (6- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-гексидоксид) -бензойной кислоты (15-8);

4- (5- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-пентидоксиметил) -бензойной кислоты метилового эфира (16-6);

4- (5- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-пентидоксиметил) -бензойной кислоты [16-7];

5- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -2-фторбензойной кислоты (17А-8А);

5-Циклопропил-6- ({2- [2- (4-фторо-3-гидроксикарбамоил-бензидоксид) -этоксид] -этил} -метилсульфонил-амино) -2- (4-фторфенил) -бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (17А-8В);

5- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -2-метоксид-бензойной кислоты (17В-8);

4- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -3-метил-бензойной кислоты метилового эфира (18-9В);

4- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -2-метил-бензойной кислоты метилового эфира (18-9А);

4- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -3-метил-бензойной кислоты (18-10В);

4- [2- (2- { [5-Циклопропил-2- (4-фторфенил) -3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил] -метилсульфонил-амино}-этоксид) -этоксиметил] -2-метил-бензойной кислоты (18-10А);

2- (2- ((6-Хлорпиридин-3-ил) -метоксид) -этоксид) -этил) -метилсульфонамидо) -5-циклопропил-2- (4-фторфенил) -N-

метилбензофуран-3-карбоксамида (19-8B);

6-({2-[2-(2-Хлорпиридин-4-ил-метокси)-этокси]-этил}-метилсульфонил-амино)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламида (19-8A);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-нафталин-1-карбоновой кислоты этилового эфира (20-7);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-нафталин-1-карбоновой кислоты (20-8);

4-(3-(3-(2-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)-этокси)-пропил)-фенил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (22-12);

{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-уксусной кислоты трет-бутилового эфира (23-5A);

{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-уксусной кислоты (23-6A);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-пропионовой кислоты (23-6B);

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-({2-[2-(2-гидроксикарбамоилметокси-этокси)-этокси]-этил}-метилсульфонил-амино)-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламида (23-6C);

6-({2-[2-(2-Карбамоилметокси-этокси)-этокси]-этил}-метилсульфонил-амино)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламида (23-7A);

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-пропионовой кислоты (24-4);

{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-фенил-уксусной кислоты этилового эфира (25-4);

{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-

фенил-уксусной кислоты (25-5);

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-[(2-{2-(2-(гидроксикарбамоил-фенил-метокси)-этокси)-этокси}-этил)-метилсульфонил-амино]-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламида (25-6);

1-[2-(2-{2-[(5-Циклопропил-3-метилкарбамоил-2-р-толил)-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси)-этокси]-циклопентанкарбоновой кислоты *трет*-бутилового эфира (26-6А);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-2-метил-пропионовой кислоты *трет*-бутилового эфира (26-6В);

1-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-циклопентанкарбоновой кислоты (26-7А);

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси}-2-метил-пропионовой кислоты (26-7В);

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-[(2-{2-[2-(1-гидроксикарбамоил-1-метил-этокси)-этокси]-этокси}-этил)-метилсульфонил-амино]-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламида (26-8В);

[5-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-пентилокси]-уксусной кислоты *трет*-бутилового эфира (27-8А);

[5-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-пентилокси]-уксусной кислоты (27-9А);

2-[5-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-пентилокси]-пропионовой кислоты (27-9В);

5-(5-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-пентилокси)-пентановой кислоты *трет*-бутилового эфира (28-7А);

5-(5-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)-метилсульфонамидо)-пентил)-

окси)-пентановой кислоты (28-8A);

5-(5-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-пентилокси)-2-метил-пентановой кислоты (28-8B);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-2-нитро-бензойной кислоты метилового эфира (29-7);

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-2-нитро-бензойной кислоты (29-8);

2-Амино-4-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты метилового эфира (29-9);

2-Амино-4-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этоксиметил]-бензойной кислоты (29-10);

2-[2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси]-пропионовой кислоты этилового эфира (30-2);

3-[2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этокси]-пропионовой кислоты этилового эфира (30-3);

3-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил}-бензойной кислоты (30-4);

4-[2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-этоксиметил]-бензойной кислоты (30-7);

4-(3-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-этокси]-пропил}-фенил)-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-8);

4-{3-[4-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-бутокси]-фенил}-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-9);

4-[3-(3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этокси)-

этоксид-этоксид-пропил)-фенил]-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-10);

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксиметил]-2-метокси-бензойной кислоты метилового эфира (30-11);

4-(3-{4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксид]-бутил}-фенил)-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-12);

4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксид]-этоксид)-этоксид)-этоксид)-этоксиметил}-бензойной кислоты (30-13);

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксиметил]-2-фторбензойной кислоты этилового эфира (30-14);

4-[3-(5-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксид)-этоксид)-пентил]-фенил]-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-15); и

4-[3-(4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]-метилсульфонил-амино}-этоксид)-этоксид)-этоксид)-бутил]-фенил]-2,4-диоксо-масляной кислоты (30-16);

и их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте изобретение относится к композиции для лечения или профилактики инфекции вируса гепатита С, содержащей любое из вышеуказанных соединений и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или профилактики вирусной инфекции гепатита С или реактивации у вирусоносителя, включающему введение вирусоносителю терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к применению вышеуказанных соединений для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции гепатита С или реактивации вирусоносителя.

Общая подготовка соединений

Соединения по данному изобретению могут быть получены любым подходящим синтетическим путем с использованием химических методов и аппаратов, известных специалисту-химику. Подробная информация о синтезе типовых соединений приведена в примерах ниже. Общие сведения о таких процессах синтеза предоставляются с целью пониманию изобретения.

Понятно, что соединения формулы I могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и могут существовать в рацемических, диастереомерных и оптически активных формах. Все эти рацемические соединения, энантиомеры и диастереомеры рассматриваются как входящие в объем данного изобретения. В данной области известны способы разделения изомеров, таких как энантиомеры и диастереомеры, включая физические и химические способы. Далее будет понятно, что некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в различных таутомерных формах. Предполагается, что все таутомеры входят в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения по данному изобретению могут встречаться в виде атропизомеров, которые представляют собой стереоизомеры, которые имеют затрудненное вращение вокруг одиночной связи, где стерический барьер для такого вращения (приводящего к взаимопревращению) достаточно высок, чтобы обеспечить выделение индивидуальных конформеров. Атропизомеры могут быть уравновешены термически, а барьер взаимопревращения может быть измерен кинетически.

Данное изобретение также включает в себя изотопно-меченые соединения формулы I. Меченые изотопами соединения идентичны соединениям данного изобретения, но для их изготовления произведена замена одного или нескольких атомов другим изотопом того же элемента. Например, природный изотоп выбранного атома может быть заменен на редкий изотоп. Типичные изотопы, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кисло-

рода, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl .

Определенные меченые изотопом соединения (например, ^3H и ^{14}C) полезны в исследованиях распределения соединений или субстратов по тканям. Определенные более тяжелые изотопы (например, ^2H) могут давать терапевтические преимущества, являющиеся результатом возможно большей метаболической стабильности.

В данное изобретение также включены соли (например, фармацевтически приемлемые соли) соединений формулы I. Любая соль, которая согласуется с общей стабильностью и полезностью соединений формулы I, может быть получена с использованием стандартных способов. Подходящие соли включают, но не ограничиваются ими, соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в предлагаемых в данном документе соединениях. В определенных кислотных условиях соединение может образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей таких основных соединений, являются те, которые образуют соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, бромид, йодид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстролат, эсилат, фумарат, глюкэктат, глюконат, глутамат, гликолилларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидроксинафтоат, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат (метилсульфонат) метилсульфат, мускат, напсилат, нитрат, пантофенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтиодид и памоат. В некоторых основных условиях соединение может образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Неограничивающие примеры таких солей включают соли щелочных или щелочно-земельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа, а также соли тетраалкиламмония. Общая информация о фармацевтически приемлемых солях может быть найдена в Stahl PH, and Wermuth CG, eds., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2002, Wiley-VCH/VHCA Weinheim/Zurich.

Если в этом описании будет несоответствие между изображенной структурой и именем, данным этой структуре, предпочтение должно быть отдано изображенной структуре. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена условно принятой нотацией, например, жирной или пунктирной линией, ее структуру или ее часть следует интерпретировать как охватывающую все стереоизомеры такой структуры.

Способы использования

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения вирусной инфекции гепатита С в организме, включающему введение вирусоносителю терапевтического количества по меньшей мере одного соединения по формуле I или его фармацевтически приемлемой соли. Также изобретение предлагает применение соединения по формуле I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции HCV у вирусоносителя. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение может быть использовано для предотвращения инфекции HCV у вирусоносителя. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение может быть использовано для ограничения инфекции у вирусоносителя. В некоторых вариантах реализации изобретения вирусоносителем является человек.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения рецидивов гепатита С у вирусоносителя, включающему введение вирусоносителю терапевтического количества по меньшей мере одного соединения по формуле I или его фармацевтически приемлемой соли. Также изобретение предлагает применение соединения по формуле I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции HCV у вирусоносителя.

В другом аспекте данное изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения вирусной инфекции гепатита С или реактивации вируса в организме вирусоносителя. В некоторых вариантах реализации изобретения вирусоносителем является человек.

В различных вариантах реализации вышеописанных способов использования соединений формулы I для лечения или профилактики инфекции HCV или последствий такой инфекции, HCV может быть генотипически неопознан. В других вариантах реализации изобретения HCV представляет собой генотип HCV 1, необязательно генотип HCV 1a или 1b. В других вариантах реализации изобретения HCV может быть выбран из числа других генотипов HCV, включая генотипы HCV 2 и/или 3.

Не намереваясь связывать себя теорией, считается, что соединения формулы I, которые проявляют способность к ингибированию репликации HCV или инфекционности, обеспечивают свою активность посредством взаимодействия с аллостерическим сайтом, контролирующим конформацию белка NS5B HCV, и тем самым ингибируют синтез вирусной РНК в клетке-хозяине. Считается, что соединения формулы I, которые проявляют способность к ингибированию репликации HCV или инфекционности, взаимодействуют с NN1 IV или связываются с ним. Как показано в приведенных ниже примерах, соединения формулы I проявляют сильное ингибирование активности NS5B RdRp в биохимическом анализе *in vitro*, а также ингибирование репликации HCV, как измерено в клеточном анализе репликонов HCV.

Определения

Понятно, что соединения по данному изобретению, как описано в данном документе, могут быть подвергнуты замещению различными заместителями или функциональными группами. В целом, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, и заместители, содержащиеся в формулах данного изобретения, относятся к замене радикалов водорода в данной структуре радикалом указанного заместителя. Когда более чем одна позиция в любой данной структуре может быть заменена более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители, если не указано иначе, должны пониматься как независимые, то есть они могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции. Используемый в данном документе термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические, углеродные и гетероатомные заместители органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Кроме того, данное изобретение не должно быть никоим образом ограничено допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных данным изобретением, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных соединений, полезных, как описано в данном документе, например, при лечении и профилактике нарушений, связанных с HCV-инфекцией.

Используемый в данном документе термин "алифатический" включает как насыщенные, так и ненасыщенные прямые (т.е. неразветвленные) или разветвленные алифатические углеводороды с прямой цепью, которые необязательно замещены одной или несколькими функциональными группами. Как будет понятно специалисту в данной области, термин "алифатический" здесь подразумевает включение, но не ограничивается ими, алкильных, алкенильных, алкинильных остатков. Таким образом, как используется в данном документе, термин "алкил" включает линейные или разветвленные алкильные группы. Аналогичное относится к другим общим терминам, таким как "алкенил", "алкинил" и тому подобное. Кроме того, как используется в данном документе, термины "алкил", "алкенил", "алкинил" и тому подобное охватывают как замещенные, так и незамещенные группы.

В некоторых вариантах алкильная, алкенильная и алкинильная группы, используемые в изобретении, содержат около 1-20 алифатических атомов углерода (C_{1-20}). В некоторых других вариантах реализации алкильные, алкенильные и алкинильные группы, используемые в данном изобретении, содержат около 1-10 алифатических атомов углерода (C_{1-10}). В других вариантах реализации изобретения алкильные, алкенильные и алкинильные группы, используемые в данном изобретении, содержат около 1-8 алифатических атомов углерода (C_{1-8}). В других вариантах реализации изобретения алкильные, алкенильные и алкинильные группы, используемые в данном изобретении, содержат около 1-6 алифатических атомов углерода (C_{1-6}). В других вариантах реализации изобретения алкильные, алкенильные и алкинильные группы, используемые в данном изобретении, содержат около 1-4 атомов углерода (C_{1-4}). Алифатические группы включают, например, метил, этил, н-пропил, изопропил (iPr), аллил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, изопентил, трет-пентил, н-гексил, втор-гексил и тому подобное, которые могут иметь один или несколько заместителей. Алкенильные группы включают, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и тому подобное. Алкинильные группы включают, например, этинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-пропинил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. Алкильные группы могут встречаться в виде одновалентных или двухвалентных радикалов в соединениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильные группы имеют от 1 до 10 (C_{1-10}), от 1 до 6 (C_{1-6}), от 1 до 4 (C_{1-4}) или от 1 до 3 (C_{1-3}) атомов углерода. Типичные насыщенные алкильные заместители с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и н-гексил; в то же время насыщенные разветвленные алкильные заместители включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил и тому подобное.

Используемый в данном документе термин "Вп" относится к бензильной группе.

Используемые в данном документе термины "амин" и "амино" относятся к группе, имеющей формулу $-NR'R''$, где R' и R'' оба являются водородом. Используемый в данном документе термин "алкиламин" относится к группе, имеющей формулу $-NR'R''$, где R' представляет собой водород или алкил, а R'' представляет собой алкил. Таким образом, термин алкиламин включает моноалкиламин и диалкиламин. Используемый в данном документе термин "аминоалкил" относится к группе, имеющей формулу -алкил- $NR'R''$, где R' и R'' независимо представляют собой водород или алкил.

Используемый в данном документе термин "эфир" относится к группе, имеющей формулу $R'-O-R''$, где R' и R'' являются независимо алкилом или другим заместителем, связанным с кислородом через атом углерода, например, $-CH_2-O-CH_2$ или $-CH_2-O-арил-$ (CH_2)₃. Используемый в данном документе термин "тиоэфир" относится к аналогичной группе, имеющей формулу $R'-S-R''$. Термин "(тио)эфир", как используется в данном документе, относится к группе, которая содержит эфир или тиоэфирную функциональ-

ную группу, или которая имеет гибридную эфирную и тиоэфирную функциональность, например $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$.

Используемый в данном документе термин "эксципиент" относится к природному или синтетическому веществу, объединенному вместе с активным ингредиентом композиции. Эксципиенты могут быть включены в композицию для обеспечения различных функций или для придания различных свойств композиции. Например, эксципиенты могут быть включены с целью создания составов, которые содержат потенциально активные ингредиенты (которые часто называются "вспомогательные вещества", "наполнители" или "разбавители"). Альтернативно эксципиенты могут быть включены в состав, чтобы придать терапевтический эффект активному ингредиенту в конечной лекарственной форме, например, для облегчения всасывания или обеспечения растворимости лекарственного средства. Выбор подходящих эксципиентов также зависит от пути введения и лекарственной формы, а также от активного ингредиента и других факторов. Например, для перорального введения могут применяться красители, ароматизаторы, глиданты, смазывающие вещества и тому подобное. Эксципиенты также могут быть полезны в процессе изготовления, чтобы помочь в обращении с соответствующим активным веществом, например, путем обеспечения сыпучести порошка или отсутствия прилипания. Эксципиенты могут быть использованы для обеспечения стабильности состава, например, для предотвращения денатурации в течение ожидаемого срока годности, или для предотвращения или ингибирования роста микроорганизмов (например, бактерий, грибов) (консерванты).

Используемый в данном документе термин " IC_{50} " относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного тестируемого соединения, которое достигает 50%-ного ингибирования от максимального ответа в анализе *in vitro*, такого как биохимический или ферментативный анализ, который измеряет величину такого ответа.

Используемый в данном документе термин "галоген" относится к F, Cl, Br или I.

Используемый в данном документе термин "полимераза HCV" относится к полимеразе NS5B HCV.

Термин "фармацевтически приемлемый", используемый в данном документе в отношении ингредиента (такого как активный ингредиент, его соль или эксципиент), который может быть включен в фармацевтическую композицию для введения пациенту, относится к этому ингредиенту, который должен быть приемлемым в смысле совместимости с любыми другими ингредиентами, присутствующими в фармацевтическом препарате, и отсутствия пагубности для пациента. Действительно, фармацевтические правила и стандарты требуют, чтобы все эксципиенты в медикаментах, вводимые людям и другим животным, а также продукты химического расщепления или метаболизма таких эксципиентов были идентифицированы и показаны как безопасные. Аббревиатура GRAS часто применяется к таким материалам, означает что они "общепризнанные как безопасные".

Используемый в данном документе термин "предотвращение" означает, что соединения по данному изобретению полезны при введении пациенту, который не был диагностирован, как возможно имеющий заболевание во время введения, но у которого ожидается развитие болезни или который имеет повышенный риск развития заболевания. Как правило, термин "профилактика" относится к введению соединения по данному изобретению до появления симптомов, особенно у пациентов с риском заражения HCV инфекцией. Соединения по данному изобретению замедляют развитие симптомов заболевания, задерживают начало заболевания либо вообще предотвращают развитие заболевания.

Используемый в данном документе термин "пролекарство" относится к химическому соединению, которое обладает незначительной или практически не обладает фармакологической активностью или обладает свойствами, которые являются предпочтительными для введения, но которые способны подвергаться биотрансформации в терапевтически активный метаболит. Например, пролекарственная форма соединения формулы I сама по себе может иметь небольшую или вообще отсутствующую способность к ингибированию полимеразы HCV, но подвергается биотрансформации в организме пациента в активную форму соединения. В качестве другого примера, пролекарственная форма соединения формулы I может иметь один или несколько физико-химических свойств, например растворимость, которая придает соединению другой фармакокинетический или фармакодинамический профиль.

Биотрансформация может включать гидролиз, окисление, фотолиз или модификацию с помощью физиологических или метаболических процессов, например, путем ферментативной модификации.

Пролекарство можно рассматривать как включающее терапевтическое соединение, ковалентно связанное с дополнительной частью, и процесс биотрансформации удаляет или модифицирует эту часть, чтобы получить терапевтическое соединение. Обычные функциональные группы на соединениях, которые могут быть заменены на дополнительные части или модифицированы таким образом, что будут содержать эти части включают, например, аминокислотную, карбонил, карбоксильную, гидроксильную, фосфонильную и тиолильную группы. See, e.g., Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7:255-270. Если исходное лекарственное средство содержит одну из этих групп, соединение может быть модифицировано с использованием способов биобратимой химии для внесения дополнительных частей. Альтернативно, пролекарство может быть получено с содержанием дополнительных частей, включенных на более ранней стадии синтеза если это необходимо.

Используемый в данном документе термин "стабильный" относится к соединениям, которые обла-

дают стабильностью, достаточной для их изготовления, и которые поддерживают целостность соединения в течение достаточного периода времени для обнаружения и предпочтительно в течение достаточного периода времени для использования в целях, подробно описанных в данном документе. Например, соединение по данному изобретению должно быть достаточно стабильным, чтобы обеспечить его очистку, выделение или идентификацию; или должно быть достаточно стабильными, чтобы соединению была придана фармацевтически приемлемая лекарственная форма.

Термин "субъект", как используется в данном документе, представляет собой животное, обычно млекопитающее, наиболее типично человека, именуемое пациентом. Используемый в данном документе термин "вирусоноситель" представляет собой клетку, такую как гепатоцит или больного человека или другой субъект, который вероятно или определенно инфицирован HCV, что определено с помощью обычных генетических или серологических методов.

Используемый в данном документе термин "замещенный" относится к фрагменту, в котором по меньшей мере один атом водорода замещен неводородным заместителем. Например, если фенильная группа считается необязательно замещенной, по меньшей мере один из атомов водорода в фенильном кольце замещается заместителем, который не является водородом. Как правило, такими заместителями являются небольшие фрагменты, такие как галоген, гидроксил, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или цианогруппа. Такие замены обычно либо вносят вклад в желаемое свойство молекулы, либо, по меньшей мере, существенно не умаляют желаемых свойств молекулы и в любом случае должны быть достаточно стабильными для использования в соответствии с целями, изложенными в данном документе.

Термин "терапевтическое количество", как используется в данном документе, относится к количеству соединения, которое вероятно было бы использовано квалифицированным врачом, чтобы иметь определенный терапевтический эффект у пациента, принимая во внимание такие факторы, как пол, возраст, генетический фон, масса тела, площадь поверхности тела, способ введения и тому подобное, несмотря на особенности физиологии пациента. Терапевтический эффект может быть выявлен при лечении, профилактике и/или лечении инфекции HCV, состояния или симптома, связанного с такой инфекцией, задержки или минимизации одного или нескольких связанных с ним симптомов. Таким образом, термин "терапевтическое количество" может включать в себя количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины инфекции HCV или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. Возможно, что терапевтическое количество соединения может достигать разных результатов при введении различным пациентам. В некоторых случаях количество соединения, которое дает терапевтическое преимущество одному пациенту, может дать мало или совсем не давать преимущества другому пациенту, но по-прежнему считается терапевтическим количеством. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтическое количество активного соединения представляет собой количество, определенное Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (или соответствующей организацией в другой стране или регионе), чтобы быть безопасным и эффективным при лечении HCV инфекции или другого определенного заболевания, или расстройства у пациента (человека).

Понятно, что используемые в данном документе термины "терапия" и/или "лечение" включают, но не ограничиваются ими, предотвращение, замедление, профилактику, улучшение состояния и/или лечение HCV инфекции или связанных с ней медицинских симптомов, состояний или других осложнений (в совокупности "гепатит С"). Таким образом, следует понимать, что ссылки в данном документе на лечение или профилактику инфекции HCV включают лечение или профилактику хронической инфекции HCV, острой инфекции HCV или любых связанных с HCV заболеваний и расстройств, таких как фиброз печени, стеатоз печени, цирроз, криоглобулинемия и гепатоцеллюлярная карцинома. Соответственно термины "лечить" и "лечение", используемые в данном документе, относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, связанного с инфекцией HCV, или состояния, вызванного такой инфекцией. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению отсрочивают или замедляют прогрессирование HCV-инфекции или состояния, вызванного такой инфекцией, тем самым позволяя субъекту обеспечить более продолжительный срок жизни или улучшение ее качества.

Используемый в данном документе термин "субтерапевтическое количество" относится к количеству соединения, которое, если его вводить лишь его, не должно проявлять терапевтического эффекта или значительного терапевтического эффекта у пациента с учетом вышеперечисленных факторов. Субтерапевтические количества соединения формулы I могут быть полезны в комбинированной терапии, при которой, например, вводят два или более активных соединения для достижения терапевтического эффекта.

Терапевтический или лечебный эффект можно оценить любым способом, известным в данной области. Терапевтический эффект может наблюдаться у пациентов без симптомов HCV в виде задержки, уменьшения или предотвращения возникновения, или развития одного или нескольких симптомов, характерных для гепатита С. Например, терапевтический эффект может наблюдаться в виде задержки, уменьшения или предотвращения развития патологии печени. В качестве другого примера терапевтический эффект можно наблюдать за счет снижения вирусной нагрузки (например, путем оценки с помощью qPCR количества копий РНК HCV в крови пациента). См., например, Highleyman L. and Franciscus A.,

"HCV Diagnostic Tools: HCV Viral Load Tests," HCSP Fact Sheet, v.3 May 2011 [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/viralload.pdf].

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, которое при проникновении в клетку-хозяина или введении в системы *in vitro* либо *ex vivo* будет проявлять явный или измеримый эффект в системе. Например, в неклеточной либо клеточной аналитической системе, пригодной для измерения активности полимеразы HCV, соединения формулы I могут ингибировать или уменьшать такую активность полимеразы HCV, если они представлены в эффективном количестве. В качестве другого примера, в клеточной аналитической системе, подходящей для измерения репликации или инфекционности HCV, соединения формулы I могут ингибировать или уменьшать такую активность HCV, если они представлены в эффективном количестве.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Данное изобретение предлагает композиции и, в частности, фармацевтические композиции, содержащие любое из соединений формулы I (например, один энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров или их фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. См., например, RC Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., 2009, Pharmaceutical Press.

Хотя многочисленные варианты реализаций композиций по данному изобретению подробно изложены ниже, специалисту должно быть понятно, что соединения формулы I не ограничены использованием в композициях, специально предназначенных для введения в качестве лекарственных средств, а также многие другие композиции, содержащие любые соединения формулы I могут быть получены с использованием обычных материалов и способов. Соответственно данное изобретение относится к композициям, содержащим любое из соединений формулы I (например, один энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереоизомеров или его соли) в комбинации, по меньшей мере, с одним связующим веществом, носителем, разбавителем, эксципиентом или смеси одного или нескольких вышеуказанных ингредиентов. Например, ожидаемо, что любое из соединений формулы I может быть в виде раствора с растворителем, который считается неприемлемым для введения людям или другим субъектам. Кроме того, любое из соединений формулы I может быть получено в виде соли соединения, которое считается неприемлемым для введения людям или другим субъектам. Специалист в данной области поймет, как приготовить и взаимопревращать такие солевые формы соединений, и такие композиции, содержащие такие соединения, с помощью обычных методов.

Количество различных соединений формулы I, подлежащих введению, может быть определено стандартными процедурами с учетом таких факторов, как концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}), полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) и биологический период полураспада (соединения), возраст, размер и вес пациента, а также заболевания или расстройства, присутствующие у пациента. Важность этих и других факторов, которые следует учитывать, известны специалистам в данной области.

Вводимые дозы также зависят от путей введения и степени пероральной биодоступности. Например, для соединений формулы I с низкой биодоступностью при пероральном введении необходимо вводить относительно более высокие дозы. Пероральное введение представляет собой удобный способ введения соединений формулы I.

Соответственно фармацевтическая композиция находится в единичной дозированной форме. Для перорального введения, например, можно применять таблетку или капсулу; для назального применения можно вводить дозированную дозу аэрозоля; для трансдермального применения может быть использовано местное введение или пластырь; для доставки через слизистые оболочки можно применять буккальный пластырь.

Каждая доза для перорального введения может содержать от 0,01 до 500 мг/кг, например от 0,1 до 50 мг/кг, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, рассчитанной для основного соединения. Суточная доза для парентерального, назального, перорального ингаляционного, трансмукозального или трансдермального способов может содержать от 0,01 мг до 100 мг/кг соединения формулы I. Доза для местного введения может содержать от 0,01 до 5,0% соединения формулы I. Активный ингредиент можно вводить от 1 до 4 раз в день, например один, два или три раза в день, в зависимости от достаточности для достижения желаемой фармацевтической активности.

Фармацевтические композиции могут быть составлены в различных дозированных формах, включая, но не ограничиваясь ими, лекарственные формы для перорального, парентерального или местного введения. Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде дозированных форм с модифицированным высвобождением, включая, но не ограничиваясь, отложенное, расширенное, пролонгированное, устойчивое, пульсирующее, контролируемое, ускоренное, быстрое, целевое и запрограммированное высвобождение и лекарственные формы, обеспечивающие увеличенное время нахождения в желудке. Эти лекарственные формы могут быть получены в соответствии с обычными способами и способами, известными специалистам в данной области. См., например, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins; Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 9th ed., 2010, Lippincott Williams & Wilkins.

В одном аспекте данного изобретения фармацевтические композиции представлены в дозированной форме для перорального введения, которые включают предлагаемое в данном документе соединение, включая один энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте данного изобретения фармацевтические композиции предоставляются в лекарственной форме для парентерального введения, которые включают предлагаемое в данном документе соединение, включая один энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте данного изобретения фармацевтические композиции представлены в дозированной форме для местного введения, которые включают предлагаемое в данном документе соединение, включая один энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы или многодозовой формы. Единичная лекарственная форма при использовании в данном документе относится к физически дискретной единице, подходящей для введения субъекту, и упаковывается индивидуально, как известно в данной области. Каждая единичная доза содержит predetermined количество активного ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым по меньшей мере одним, фармацевтически приемлемым эксципиентом. Примеры лекарственных форм, содержащих единичную дозу включают ампулу, шприц, индивидуально упакованную таблетку и капсулу. Лекарственную форму, содержащую единичную дозу можно вводить в виде частей или кратных им величин. Многодозовая форма представляет собой множество идентичных единичных дозированных форм, упакованных в один контейнер для введения в виде отдельных единичных дозированных форм. Примеры многодозовых форм включают, но не ограничиваются ими, флаконы, бутылки, блистерные упаковки и картонные упаковки таблеток или капсул.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить сразу или несколько раз с определенным интервалом времени. Понятно, что дозировка и продолжительность лечения, подходящие для конкретного пациента, могут варьироваться в зависимости от возраста, веса и состояния пациента, подлежащего лечению, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов исследований или экстраполяцией результатов *in vivo* или *in vitro* тестов или диагностических данных. Кроме того, понятно, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение предлагаемых в данном изобретении фармацевтических композиций.

Пероральное введение

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть представлены в твердых, полутвердых или жидких лекарственных формах для перорального введения. Описанное в данном документе пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, пилюли, леденцы, пастилки, облатки, пеллеты, лекарственную жевательную резинку, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, крохмальные облатки, эликсиры, сиропы, а также особые лекарственные формы в виде заполненных гранулами капсул, которые разрешается вскрывать и принимать их содержимое вместе с пищей.

В дополнение к активному ингредиенту (ингредиентам) фармацевтические композиции для перорального введения могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, но не ограничиваясь ими, связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, смазывающие агенты, смазывающие вещества, скользящие вещества, красители, ингибиторы миграции красителя, подсластители и ароматизаторы. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты известны и описаны в данной области. См., например, RC Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., 2009, Pharmaceutical Press.

Связующие вещества или грануляторы придают целостность таблетке, чтобы таблетка оставалась целой после формировки. Подходящие связующие вещества или наполнители включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, панваговую смолу, гхатти камедь, слизь шелухи исабола (psyllium), поливинилпирролидон (PVP), Veegum, арабиногалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровую камедь; целлюлозу, такую как этилцеллюлоза (EC), ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза (CMC), метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция, микрокри-

сталлическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинированный крахмал и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения связующее или наполнитель присутствует в количестве от около 50 до около 99% по общему весу в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях.

Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются ими, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозитол, если они присутствуют в достаточном количестве, могут придать необходимые свойства некоторым прессованным таблеткам, которые допускают распад во рту во время жевания. Такие прессованные таблетки можно использовать в качестве жевательных таблеток.

Подходящие разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и СМС; древесные вещества; натуральную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и Veegum HV; цитрусовую целлюлозу; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрий гликолят крахмала; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и прежелатинизированный крахмал; глины; и их смеси. Количество разрыхлителя в предлагаемых фармацевтических композициях варьируется в зависимости от типа препарата и легко определимо для специалистов в данной области. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции содержат от около 0,5 до около 15% или от около 1 до около 5% разрыхлителя от общей массы.

Подходящие смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция; стеарат магния; стеарилфумарат натрия; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (ПЭГ); стеариновую кислоту; стеарилфумаровую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этилацетат; агар; крахмал; ликоподий; кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (WR Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co., Boston, MA); и их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые здесь фармацевтические композиции содержат от около 0,1 до около 5% смазывающих веществ от общей массы.

Подходящие скользящие вещества включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® и тальк, не содержащий асбеста.

Подходящие красители включают, но не ограничиваются ими, любые одобренные, сертифицированные водорастворимые красители FD&C, нерастворимые в воде красители FD&C, суспендированные с гидратом оксида алюминия, цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой комбинацию, полученную адсорбцией водорастворимого красителя на гидроксиде тяжелого металла, что приводит к нерастворимой форме красителя.

Подходящие ароматизаторы включают, но не ограничиваются ими, природные ароматизаторы, экстрагированные из растений, такие как фрукты и синтетические смеси соединений, которые дают приятное ощущение вкуса, такие как перечная мята и метилсалицилат.

Подходящие подсластители включают, но не ограничиваются ими, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам.

Подходящие эмульгаторы включают, но не ограничиваются ими, желатин, арабийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат.

Подходящие суспендирующие и диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, СМС натрия, пектин, трагакант, Veegum, арабийскую камедь, НРМС и PVP.

Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты (например, метил- и пропилпарабен), бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт.

Подходящие смачивающие агенты включают, но не ограничиваются ими, моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир.

Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп.

Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло и хлопковое масло.

Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, лимонную и винную кислоту.

Подходящие источники диоксида углерода включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

Следует понимать, что конкретный эксципиент может выполнять более одной функции даже в пре-

делах одной и той же формулировки.

Фармацевтические композиции, представленные здесь, могут быть представлены в виде прессованных таблеток, таблетированных тритуратов, жевательных таблеток, быстрорастворимых таблеток, многократно прессованных таблеток, таблеток с энтеросолюбильным покрытием, покрытых сахаром таблеток или таблеток с пленочным покрытием. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые противостоят действию кислоты в желудке, но растворяются или распадаются в кишечнике, тем самым защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммониевые шеллаки и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки, покрытые сахаром, представляют собой прессованные таблетки, покрытые сахарным покрытием, которые могут быть полезны для скрытия нежелательного вкуса или запаха и защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилцеллюлозу, СМС натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие придает такие же общие характеристики, как и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, выполненные более чем одним циклом прессовки, включая слоистые таблетки, таблетки с прессованным покрытием и таблетки с покрытием, нанесенным насухо, без добавления воды либо других растворителей к покрываемому материалу.

Таблетированные лекарственные формы могут быть получены из активного ингредиента в порошкообразных, кристаллических или гранулированных формах отдельно или в комбинации, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом; включая, например, связующий агент, разрыхлитель, полимер, контролирующий высвобождение, смазывающее вещество, разбавитель и/или краситель. Ароматизаторы и подсластители особенно полезны при образовании жевательных таблеток и пастилок.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены, например, из желатина, метилцеллюлозы, пуллулана, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнением (DFC), состоит из двух секций, одна из которых скользит относительно другой, таким образом полностью заключая в себе активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую шаровидную оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицируется путем добавления глицерина, сорбита или аналогичного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящими консервантами являются такие, как описано в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, представленные здесь, могут быть инкапсулированы в капсулу обычными способами. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы также могут быть покрыты, как известно специалистам в данной области, для модификации или обеспечения процесса растворения активного ингредиента.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть представлены в жидких и полутвердых лекарственных формах, включая, но не ограничиваясь ими, эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергируется в виде маленьких глобул в другой жидкости, например, это может быть масло в воде или вода в масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемую неводную жидкость или растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемый суспендирующий агент и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил) ацеталь низшего алкилальдегида, например диэтилацеталь ацетальдегида; и смешивающийся с водой растворитель, имеющий одну или несколько гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры являются прозрачными, подслащенными и водно-спиртовыми растворами. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, а также могут содержать консервант. Жидкая лекарственная форма, например, раствор в полиэтиленгликоле, может быть разбавлена достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, водой, для удобного измерения количества вводимого препарата.

Другие полезные жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, те, которые содержат активный ингредиент, например, соединение формулы I, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглицол, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Эти составы могут дополнительно содержать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксианизол (BHA), пропилгаллат, витамин E, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблоч-

ная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе для перорального введения, могут быть также представлены в виде липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы могут быть получены способами, описанными в патенте США № 6350458.

Фармацевтические композиции, представленные здесь, могут быть предоставлены в виде нешипучих либо шипучих гранул или порошков, которые должны быть переведены в жидкую лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подсластители и смачивающие агенты. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать органические кислоты и источник углекислого газа.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть составлены в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая отложенное, длительные, импульсные, контролируемые, целенаправленные и запрограммированные формы высвобождения.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть объединены с другими активными ингредиентами, которые не ухудшают желаемое терапевтическое действие или веществами, которые дополняют желаемое действие.

Парентеральное введение

Фармацевтические композиции, представленные здесь, могут вводиться парентерально путем инъекций, инфузий или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, как описано в данном документе, включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудное, внутричерепное, внутримышечное, внутрисуставное и подкожное введение.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть составлены в любых лекарственных формах, которые подходят для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для получения растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами, известными специалистам в области фармации. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Handbook of Pharmaceutical Excipients; выше.

Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, но не ограничиваясь ими, водные носители, смешивающиеся с водой транспортные средства, неводные носители, противомикробные агенты или консерванты, используемые для ингибирования роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, секвестрирующие или хелатирующие агенты, криопротекторные средства, лиопротекторы, загустители, регуляторы pH и инертные газы. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты известны и описаны в данной области. См., например, выше, Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Подходящие водные носители включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), раствор хлорида натрия, раствор Рингера, раствор изотонической декстрозы, стерильную воду для инъекций и растворы Рингера с декстрозой и лактатом. Неводные носители включают, но не ограничиваются ими, растительные масла природного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло, триглицериды кокосового масла средней длины цепи и пальмовое масло. Смешиваемые с водой транспортные вещества включают, но не ограничиваются ими, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль-300 и полиэтиленгликоль-400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, N,N-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

Подходящие антимикробные агенты или консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенолы, крезолы, содержащие ртуть препараты, бензиловый спирт, хлорбутанол, тимеросал, бензалкония хлорид (например, бензетония хлорид), метил- и пропилпарабен и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но не ограничиваются ими, фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты, описанные в данном документе, включают бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид прокаина. Подходящие суспендирующие и диспергирующие агенты, описанные в данном документе, включают натрий СМС, НРМС и РVP. Подходящие эмульгаторы, описанные в данном документе, включают полиоксиэтиленсорбитан монолаурат, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат 80 и триэтаноламин-олеат. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, ЭДТА. Подходящие средства для регулирования pH включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразующие агенты включают, но не ог-

раничиваются ими, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин и сульфобутиловый эфир-7- β -циклодекстрин (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут быть составлены для однократного или множественного введения дозы. Лекарственные формы унифицированной дозировки могут быть упакованы, например, в ампулу, флакон или шприц. В некоторых вариантах реализации изобретения парентеральные препараты с неединичными дозами содержат противомикробный агент в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в данном документе парентеральные композиции являются стерильными, как известно и практикуется в данной области.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к использованию стерильных растворов. В другом варианте реализации изобретения фармацевтические композиции предлагаются в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и подкожные таблетки, которые должны быть переведены перед применением в подходящую лекарственную форму с помощью подходящего носителя. В еще одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. В еще одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции предоставляются в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, которые должны быть переведены перед применением в подходящую лекарственную форму с помощью подходящего носителя. В еще одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции предоставляются в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая отложенную, длительную, импульсную, контролируруемую, целенаправленную и запрограммированную формы высвобождения.

Фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в качестве имплантированного депо. В одном варианте реализации изобретения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции диспергируют в твердой внутренней матрице, которая окружена внешней полимерной мембраной, которая нерастворима в биологических жидкостях, но позволяет проявляться действию активного ингредиента в фармацевтических композициях за счет диффузии.

Подходящие внутренние матрицы включают полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силиконовые карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат.

Подходящие наружные полимерные мембраны включают полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук эпихлоргидрина, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола.

Местное введение

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут вводиться местно через кожу, отверстия или слизистую оболочку. Местное введение, описанное в данном документе, включает (внутри)дермальное, конъюнктивальное, внутрироговичное, внутриглазное, на поверхность глаза, внутриушное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение.

Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в любых дозированных формах, которые пригодны для местного введения для достижения местного или системного эффекта, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, пылевидные порошки, перевязочные материалы, эликсиры, лосьоны, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, орошения, спреи, суппозитории, бинты и дермальные пластыри. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для местного применения могут также содержать липосомы, мицеллы, микро-сферы, наносистемы и их смеси.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, пригодные для использования в композициях для местного применения, представленных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, водные носители, смешивающиеся с водой транспортные средства, неводные носители, противомикробные агенты или консерванты, обеспечивающие ингибирование роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, сус-

пендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, секвестрирующие или хелатирующие агенты, усилители проникновения, криопротекторные средства, лиопротекторы, загустители и инертные газы. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты известны и описаны в данной области. См., например, Handbook of Pharmaceutical Excipients, выше.

Фармацевтические композиции также могут вводиться местно путем электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза или микроиглы или с помощью безыгольных систем, таких как POWDER-JECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть представлены в виде мазей, кремов или гелей. Подходящие мази включают масляные или углеводородные носители, включая жир, бензоированный жир, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла; белый вазелин; эмульгируемые или абсорбирующие носители, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; водоудаляющие средства, такие как гидрофильная мазь; водорастворимые мази, в том числе полиэтиленгликоли различной молекулярной массы; и эмульсионные транспортные средства, эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии масло-в-воде (O/W), включая цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту. Эти носители являются смягчающими средствами, но обычно требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

Подходящими кремовыми основаниями могут быть суспензии типа масло-в-воде или вода-в-масле. Кремовые носители могут быть водорастворимыми и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют "внутренней" фазой, которая обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетил или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает объем масляной фазы и обычно содержит увлажняющее вещество. Эмульгатор в составе крема может представлять собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество.

Гели являются полутвердыми, суспензионными системами. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, распределенные в основном равномерно по всему жидкому носителю. Подходящие гелеобразующие агенты включают сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, CARBOPOL®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, полиоксиэтиленполиоксипропиленовые сополимеры и поливиниловый спирт; целлюлозные полимеры, такие как НРС, НЕС, НРМС, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; смолы, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для приготовления однородного геля могут быть добавлены диспергирующие агенты, такие как спирт или глицерин, или желирующий агент может быть диспергирован путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально в форме суппозиторий, пессариев, бужей, припарок или компрессов, паст, порошков, перевязочных материалов, кремов, пластырей, противозачаточных средств, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пены, спрея или клизмы. Эти лекарственные формы могут быть изготовлены с использованием обычных способов, таких как описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше.

Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые тела для введения в отверстия тела, которые являются твердыми при обычных температурах, но расплавляются или размягчаются при температуре тела, чтобы высвободить активный ингредиент(ы) внутри отверстий.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают основы или носители, такие как укрепляющие агенты, которые придают лекарственной форме температуру плавления приблизительно равную температуре тела. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, масло какао (масло теобромы), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат, полиакриловую кислоту; и глицеринированный желатин. Могут использоваться комбинации различных носителей. Ректальные и вагинальные суппозитории могут дополнительно содержать антиоксиданты, как описано в данном документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Ректальные и вагинальные суппозитории могут быть получены путем прессовки или формованием. Типичная масса ректального и вагинального суппозитория составляет от 2 до 3 г.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут вводиться интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде аэрозоля или раствора для введения с использованием емкости под давлением, насоса, спрея, распылителя, такого как распылитель, использующий принципы электрогидродинамики для получения тумана или распылителя отдельно или в сочетании с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть изготовлены в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; либо в виде носовых капель. Для интраназального использования

порошок может содержать биоадгезив, включая хитозан или циклодекстрин.

Растворы или суспензии для использования в емкости под давлением, насосе, спрее или распылителе могут быть изготовлены так, что содержат этанол, водный раствор этанола или подходящий альтернативный агент, растворитель или систему растворителей для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного ингредиента, описанного в данном документе; и/или пропеллент в качестве растворителя; и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновую кислоту или олигомолочную кислоту.

Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть микронизированы до размера, подходящего для доставки путем ингаляции, такого как около 50 мкм или менее, или около 10 мкм или менее. Частицы таких размеров могут быть получены с использованием метода измельчения, известного специалистам в данной области, такого как спирально-струйное измельчение, измельчение струйной мельницей с псевдоожиженным слоем, переработка сверхкритической жидкой фазы с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

Капсулы, пузырьки и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть изготовлены так, что содержат порошковую смесь предлагаемых фармацевтических композиций; подходящую порошкообразную основу, такую как лактоза или крахмал; и модификатор эффективности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в виде моногидратов. Другие подходящие эксципиенты или носители включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе для ингаляции/интраназального введения, могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе для местного введения, могут быть изготовлены как для немедленного высвобождения, так и для модифицированного высвобождения, включая отложенное, продолжительное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

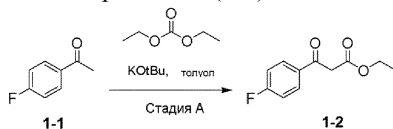
Примеры

В данном документе представлены химические примеры, схемы синтеза и промежуточные соединения, предназначенные для иллюстрации путей синтеза, подходящих для получения соединений по данному изобретению (и их промежуточных соединений) с целью облегчения понимания данного изобретения. При подходящей обработке и обеспечении определенных химических свойств синтез соединений формулы I осуществляется способами, аналогичными описанным в данном документе. Подходящие защитные группы могут быть найдены, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., 2006, Wiley Interscience.

Способы проверки активности соединений по данному изобретению описаны в примерах. Специалисты в данной области должны знать другие способы идентификации соединений, обладающих способностью к ингибированию полимеразы NS5B. Например, в McKercher et al., *Nucl Acids Res*, 2004, 32 (2):422-31, описан способ идентификации соединений NS5B-ингибиторов; Burton JR, Everson, GT, *Clin Liver Dis*. 2009, 13, 453-465; Soriano et al., *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14, 1161-1170.

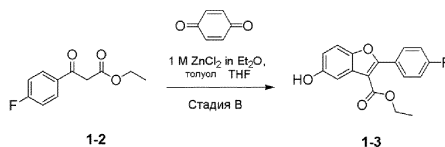
Синтетические промежуточные продукты были проанализированы с помощью LC-MS. Конечные продукты были проанализированы и идентифицированы с помощью LC-MS и ^1H NMR. Метод LC-MS: были использованы приборы Agilent 1100 HPLC и масс-спектрометр Agilent 3200 с детектором ESI(+). Была использована аналитическая колонка Synergi Hydro-RP (00B-4375-E0, Phenomenex), соединения элюировали в течение 3 мин (с помощью 10-95% ацетонитрила (ACN) в водном растворе, содержащем 0,1% трифторуксусной кислоты).

Пример 1. Этил-3-(4-фторфенил)-3-оксoproпаноат (1-2).



К перемешиваемому раствору калия трет-бутоксид (323 г, 2,89 моль) в толуоле (1 л) добавляли диэтилкарбонат (533 г, 4,51 моль) при комнатной температуре и смесь разогревалась при температуре 80°C в течение 1 ч. В реакционную смесь медленно был добавлен 1-(4-фторфенил)этанон (250 г, 1,80 моль) в толуоле (2 л) и смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью разбавленной HCl, затем разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом (EtOAc, 3 × 800 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение подвергали фракционной перегонке с получением соединения 1-2 (210 г, выход 55%, 1 моль) в виде бледно-желтой жидкости. MS=211.2 [M+]⁺.

Этил-2-(4-фторфенил)-5-гидроксibenзофуран-3-карбоксилат (1-3).



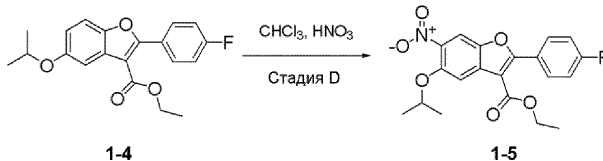
К перемешиваемому раствору этил 3-(4-фторфенил)-3-оксoproпаноата (5 г, 23 ммоль) в толуоле (75 мл) медленно добавляли ZnCl_2 (1М в диэтиловом эфире) (34 мл, 34,5 ммоль) при температуре 110°C . п-бензохинон (3,4 г, 30,9 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) добавляли по каплям и перемешивали раствор в течение 6 ч при температуре 110°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали (с помощью Na_2SO_4) и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение выделяли в процессе колоночной хроматографии (100-200 диоксид кремния) с получением соединения 1-3 (2,6 г, выход 36%) в виде коричневого твердого вещества. $\text{MS}=301.0 [\text{M}+1]^+$.

Этил-2-(4-фторфенил)-5-изопропоксибензофуран-3-карбоксилат (1-4).



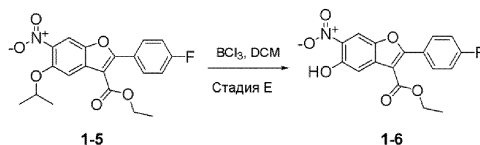
К раствору соединения 1-3 (50 г, 166,6 ммоль) в диметилформамиде (ДМФА) (250 мл) добавляли карбонат цезия (Cs_2CO_3 , 58,3 г, 33 ммоль) с последующим постепенным добавлением по капле 2-бромпропана (80 мл, 83 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. После расхода исходного материала (определялось с помощью TLC) реакционная смесь была разбавлена ледяной водой (100 мл) и подвергнута экстрагированию с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4 и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение выделяли с помощью диэтилового эфира и пентана с получением соединения 1-4 (45 г, выход 79%) в виде беловатого твердого вещества. $\text{MS}=343.1 [\text{M}+1]^+$.

Этил-2-(4-фторфенил)-5-изопропокси-6-нитробензофуран-3-карбоксилат (1-5).



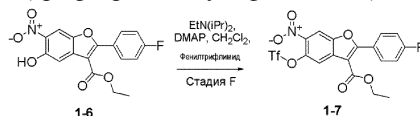
К перемешиваемому раствору соединения 1-4 (45 г, 131,5 ммоль) в хлороформе (500 мл) добавляли по каплям 70% HNO_3 (80 мл) в CHCl_3 (200 мл) при температуре 0°C и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, что было определено с помощью TLC, смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4 и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение подвергали очистке с помощью промывки диэтиловым эфиром и пентаном с получением соединения 1-5 (44 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.

Этил-2-(4-фторфенил)-5-гидрокси-6-нитробензофуран-3-карбоксилат (1-6).



Трихлорид бора (BCl_3 , 500 мл, 85,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 1-5 (44 г, 113,3 ммоль) в дихлорметане (DCM, 900 мл) при температура 0°C и затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, что было определено с помощью TLC, смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (2×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4 и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение выделяли с помощью промывок пентаном с получением соединения 1-6 (38 г, 110,14 ммоль, 97%) в виде желтого твердого вещества. $\text{MS}=344.1 [\text{M}+1]^+$.

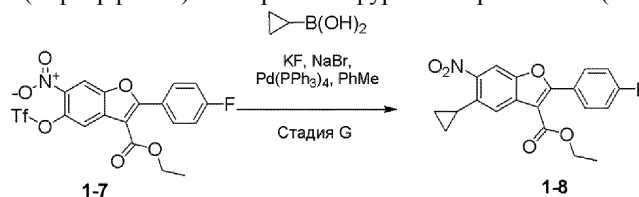
Этил-2-(4-фторфенил)-6-нитро-5-(трифторметилсульфонилокси)-бензофуран-3-карбоксилат (1-7).



N-фенилбис(трифторметансульфонамид) (фенилтрифлиמיד, 24,8 г, 69,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 1-6 (20 г, 57,9 ммоль) в ACN/DMF (500 мл, 10:1) при температуре 0°C и затем реакционную смесь продолжали перемешивать при температуре 0°C в течение 2 ч. После

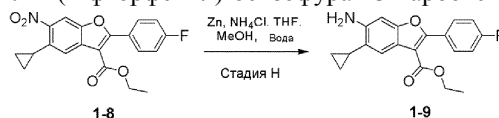
завершения реакции (что было определено с помощью TLC) реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали при помощи Na₂SO₄ и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение промывали пентаном (100 мл) и высушивали с получением соединения 1-7 (27,6 г, количественный выход) в виде беловатого твердого вещества.

Этил-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-нитробензофуран-3-карбоксилат (1-8).



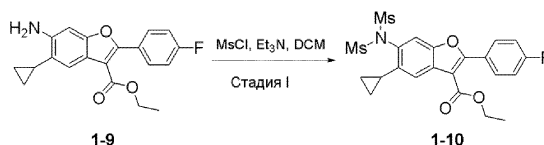
К перемешиваемому, дегазированному раствору 1-7 (27,6 г, 57,9 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (7,46 г, 86,79 ммоль), бромид натрия (6,14 г, 59,6 ммоль), фторид калия (11,4 г, 191,52 ммоль). После дегазации в течение 20 мин добавляли Pd(PPh₃)₄ (2 г, 1,73 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать при температуре 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) смесь выливали в ледяную воду (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄ и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии (230-400 диоксид кремния) с использованием 13% DCM в гексане с получением соединения 1-8 (8 г, 21,68 ммоль, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. MS=370 [M+1]⁺.

Этил-6-амино-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-бензофуран-3-карбоксилат (1-9).



К перемешиваемому раствору соединения 1-8 (5,7 г, 15,43 ммоль) в смеси метанола (MeOH) THF и воды (3:3:1) добавляли цинковую пыль (4,03 г, 61,73 ммоль) и NH₄Cl при комнатной температуре и смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) смесь фильтровали через слой цеолита и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток разбавляли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение промывали пентаном (30 мл) с получением соединения 1-9 (5,2 г, количественный выход) в виде оранжевого твердого вещества. MS=340 [M+1]⁺.

Этил-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)бензофуран-3-карбоксилат (1-10).



К перемешиваемому раствору соединения 1-9 (5,2 г, 15,33 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли мезил-хлорид (2,72 мл, 35,2 ммоль), триэтиламин (11,62 мл, 76,66 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. После того как закончился исходный материал (что было определено с помощью TLC), смесь вливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 1-10 (6 г, выход 79%) в виде оранжевого твердого вещества. MS=496.4 [M+1]⁺.

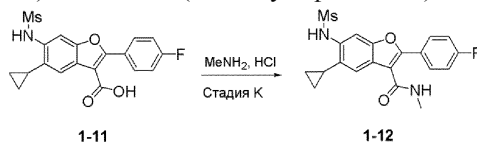
5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонамидо)-бензофуран-3-карбоновая кислота (1-11).



К перемешиваемому раствору соединения 1-10 (6 г, 12,12 ммоль) в смеси MeOH, THF и H₂O (3:3:1, 75 мл) добавляли NaOH (1,93 г, 48,48 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 ч при температуре 80°C. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) реакционную смесь концентрировали для удаления органических летучих веществ неочищенное соединение разбавляли водой (20 мл) и нейтрализовали с помощью 1 н. HCl (pH ~3-4), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄ и подвергали концентрированию. Неочищенное соединение промывали пентаном с получением соединения 1-

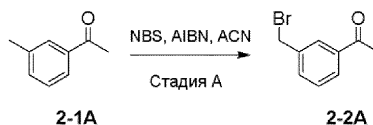
11 (4,9 г, количественный выход) в виде беловатого твердого вещества. MS=390.1 [M+1]⁺.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метил-6-(метилсульфонамидо)бензофуран-3-карбоксамид (1-12)



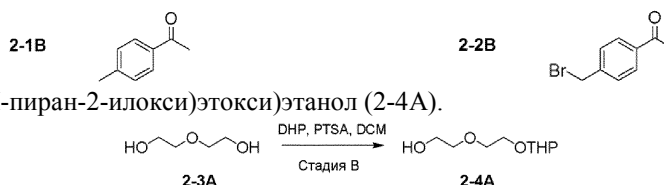
К раствору соединения 1-11 (14 г, 35,9 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли HATU (27,3 г, 71,9 ммоль), DIPEA (18,8 мл, 107,9 ммоль) при температуре 0°C и реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) смесь вливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии (100-200 диоксид кремния) и промывали DCM и пентаном с получением соединения 1-12 (11 г, выход 75,8%) в виде беловатого твердого вещества. MS=403.5 [M+H]⁺.

Пример 2. 1-(3-Бромметилфенил)этанон (2-2A)



К перемешиваемому раствору 1-м-толилтанона 2-1A (25 г, 186,43 ммоль) в ACN (ACN, 200 мл) добавляли NBS (36,4 г, 205,07 ммоль) и азоизобутиронитрил (AIBN, 3,06 г, 18,64 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 6 ч (ч) в атмосфере N₂. Растворитель реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали толуолом (500 мл) и фильтровали осадок (NBS). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 3% EtOAc (EtOAc) в петролейном эфире (петр. эфир) с получением соединения 2-2A (27,6 г, 129,57 ммоль, 70% выход) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 213.0 (M+1)⁺.

Стадия А выше была адаптирована с использованием 1-п-толилэтанона соединения 2-1B для получения соединения 2-2B.



2-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этанол (2-4A).

К перемешиваемому раствору 2,2'-оксидиэтанола 2-3A (30 г, 282,70 ммоль) в DCM (900 мл) добавляли дигидропиран (DHP, 20,6 мл, 226,16 ммоль) и п-толуолсульфонат пиридина (PTSA, 5,3 г, 28,27 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 × 800 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 100 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH (MeOH) в DCM с получением соединения 2-4A (16 г, 84,21 ммоль, 30% выход) в виде желтой густой жидкости.

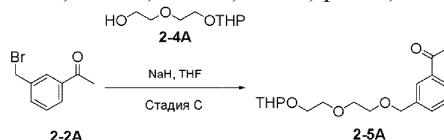


Стадия В была адаптирована путем замены соединения 2-3B через соединение 2-3E на соединение 2-3A для получения следующих соединений тетрагидро-2Н-пирана (THP):

Соединение 2-3B (30 г, 0,2 ммоль) использовали для получения соединения 2-4B (10 г, выход 21%). Соединение 2-3C (30 г, 0,15 ммоль) использовали для получения соединения 2-4C (7 г, выход 16%). Соединение 2-3D (10 г, 42,0 ммоль) использовали для получения соединения 2-4D (3,01 г, выход 22,2%).

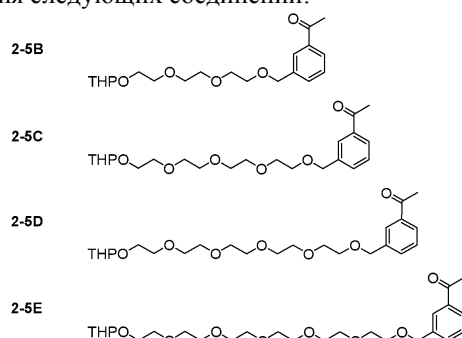
Соединение 2-3E (10 г, 35,0 ммоль) использовали для получения соединения 2-4E (4,02 г, выход 30,8%).

1-(3-(2-(2-Тетра-2Н-пиран-2-илокси)этокси)этокси)метил)фенил)этанон (2-5А)



К перемешиваемому раствору 1-(3-(бромметил)фенил)этанона 2-2А (8 г, 42,1 ммоль) в THF (50 мл) добавляли NaH (1,6 г, 42,1 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение 2-4А (9,3 г, 44,2 ммоль) в THF (30 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 200 мл), соевым раствором (150 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc/гексанов с получением соединения 2-5А (3,8 г, 11,80 ммоль, выход 28%) в виде желтой густой жидкости. MS (ESI): m/z 344.9 (M+23)⁺.

Стадия С была адаптирована путем замены соединения 2-4В через соединение 2-4Е на соединение 2-4А, соответственно, для получения следующих соединений:



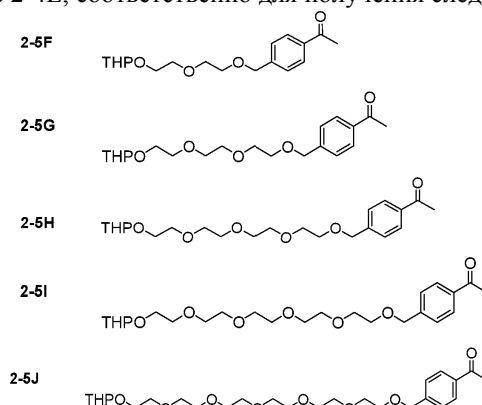
Соединение 2-4В (1,3 г, 5,0 ммоль) использовали для получения соединения 2-5В (3,8 г, выход 28%).

Соединение 2-4С (2,5 г, 9,027 ммоль) использовали для получения соединения 2-5С (1,7 г, выход 46%). MS (ESI): m/z 428.2 (M+18)⁺.

Соединение 2-4D (3,0 г, 9,32 ммоль) использовали для получения соединения 2-5D (1,51 г, выход 35,7%). MS (ESI): m/z 477.2 (M+23)⁺.

Соединение 2-4Е (3,0 г, 8,19 ммоль) использовали для получения соединения 2-5Е (1,71 г, выход 41,2%).

Стадия С также была адаптирована путем замены соединения 2-2В на соединение 2-2А вместе с соединением 2-4А через соединение 2-4Е, соответственно для получения следующих соединений:



Соединение 2-4А (1,6 г, 8,4 ммоль) использовали для получения соединения 2-5F (910 мг, выход 32%). MS (ESI): m/z 340.2 (M+18)⁺.

Соединение 2-4В (1,4 г, 5,0 ммоль) использовали для получения соединения 2-5G (790 мг, выход 38%).

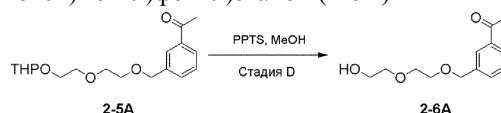
Соединение 2-4С (1,3 г, 4,67 ммоль) использовали для получения соединения 2-5H (750 мг, выход 38%).

Соединение 2-4D (1,5 г, 4,665 ммоль) использовали для получения соединения 2-5I (950 мг, выход 45%). MS (ESI): m/z 472.3 (M+18)⁺.

Соединение 2-4Е (1,8 г, 4,92 ммоль) использовали для получения соединения 2-5J (1,02 г, выход

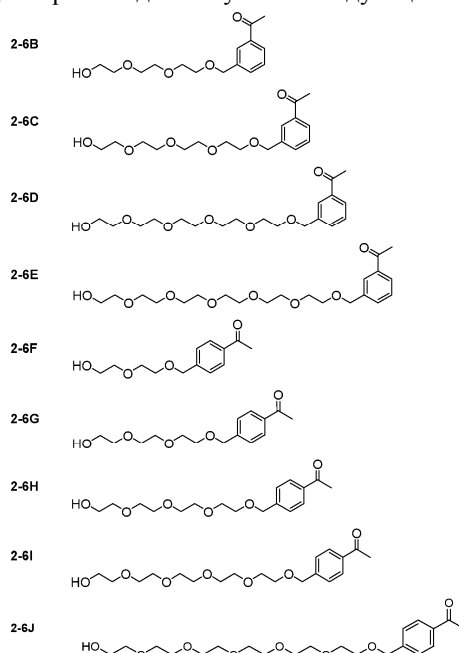
41%). MS (ESI): m/z 516.3 ($M+18$)⁺.

1-(3-(2-(2-Гидроксиэтокси)этокси)метил)фенил)этанон (2-6A)



К перемешиваемому раствору соединения 2-5A (3,8 г, 11,8 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (PPTS, 0,59 г, 2,30 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% ацетона в DCM с получением соединения 2-6A (1,4 г, 5,88 ммоль, выход 50%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 239.0 ($M+1$)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:



Соединение 2-5B (720 мг, 5,0 ммоль) использовали для получения соединения 2-6B (589 мг, выход 84%). Исследование MS не проводили.

Соединение 2-5C (1,7 г, 4,146 ммоль) использовали для получения соединения 2-6C (1,2 г, 89%). MS (ESI): m/z 327.1 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5D (1,5 г, 3,3 ммоль) использовали для получения соединения 2-6D (850 мг, 70%). MS (ESI): m/z 371.1 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5E (1,7 г, 3,4 ммоль) использовали для получения соединения 2-6E (1,1 г, 78%). MS (ESI): m/z 415.2 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5F (900 мг, 2,8 ммоль) использовали для получения соединения 2-6F (650 мг, 97%). MS (ESI): m/z 239.1 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5G (790 мг, 2,1 ммоль) использовали для получения соединения 2-6G (600 мг, 92%). MS (ESI): m/z 283.1 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5H (1,3 г, 4,67 ммоль) использовали для получения соединения 2-6H (750 мг, 38%). MS (ESI): m/z 412 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5I (950 мг, 2,092 ммоль) использовали для получения соединения 2-6I (560 мг, 72%). MS (ESI): m/z 369.3 ($M+1$)⁺.

Соединение 2-5J (1,02 г, 2 ммоль) использовали для получения соединения 2-6J (800 мг, 94%). MS (ESI): m/z 415.2 ($M+1$)⁺.

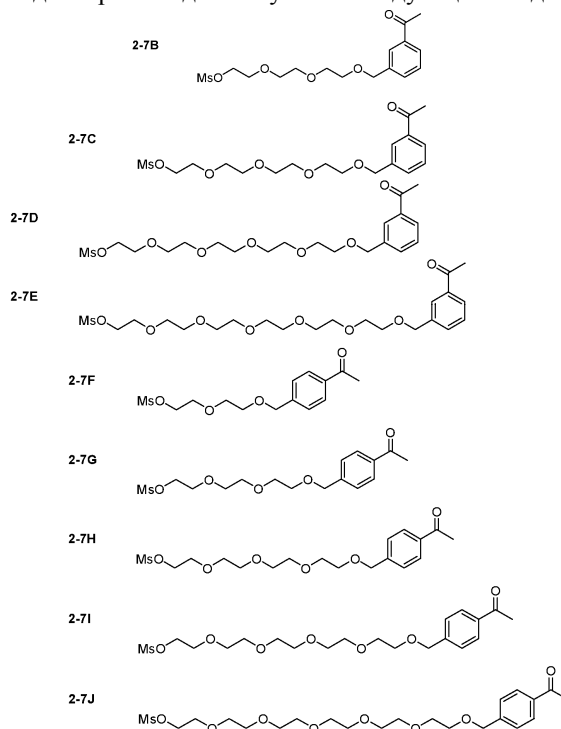
2-(2-(3-Ацетилбензилокси)этокси)этилметансульфонат (2-7A)



Метансульфонилхлорид (0,7 мл, 8,80 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-6A (1,4 г, 5,88 ммоль) в DCM (50 мл) и триэтиламине (2,5 мл, 17,6 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане с получением соединения 2-7A (1,8 г, 5,69 ммоль, выход 97%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 316.8 ($\text{M}+1$)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:



Соединение 2-6B (700 мг, 2,4 ммоль) использовали для получения соединения 2-7B (650 мг, 68%). MS (ESI): m/z 361.1 ($\text{M}+1$)⁺.

Соединение 2-6C (400 мг, 1,266 ммоль) использовали для получения соединения 2-7C (420 мг, 85%). Исследование MS не проводили.

Соединение 2-6D (850 мг, 2,29 ммоль) использовали для получения соединения 2-7D (800 мг, 78%). MS (ESI): m/z 466.2 ($\text{M}+18$)⁺.

Соединение 2-6E (500 мг, 2,29 ммоль) использовали для получения соединения 2-7E (460 мг, 70%). Исследование MS не проводили.

Соединение 2-6F (650 мг, 2,7 ммоль) использовали для получения соединения 2-7F (660 мг, 76%). MS (ESI): m/z 317 ($\text{M}+1$)⁺.

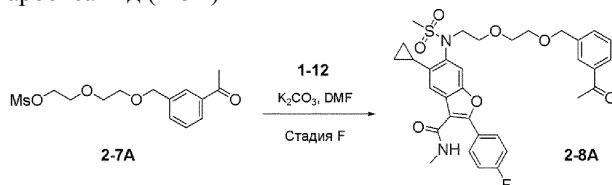
Соединение 2-6G (600 мг, 2,1 ммоль) использовали для получения соединения 2-7G (540 мг, 72%). MS (ESI): m/z 361.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Соединение 2-6H (600 мг, 1,46 ммоль) использовали для получения соединения 2-7H (460 мг, 78%). Исследование MS не проводили.

Соединение 2-6I (560 мг, 1,513 ммоль) использовали для получения соединения 2-7I (600 мг, 88%). MS (ESI): m/z 466.3 ($\text{M}+18$)⁺.

Соединение 2-6J (800 мг, 1,92 ммоль) использовали для получения соединения 2-7J (610 мг, 64%). MS (ESI): m/z 493.1 ($\text{M}+1$)⁺.

6-(N-(2-(2-(3-Ацетилбензилокси)этокси)этил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (2-8A)

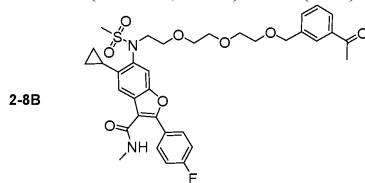


К перемешиваемому раствору соединения [1-12] (1,6 г, 4,00 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли карбонат калия (1,6 г, 11,90 ммоль), а затем соединение 2-7A (1,8 г, 5,60 ммоль) и каталитическое количество йодида тетрабутиламмония при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), промывали водой (2×40 мл), солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-

хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH-DCM для получения соединения 2-8A (1,3 г, 2,09 ммоль, выход 42%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 622.9 (M+1)⁺.

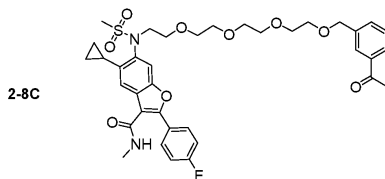
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

6-[(2-{2-[2-(3-Ацетилбензилокси)этокси]этокси}этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8B). Соединение 2-7B (535 мг, 1,4 ммоль) использовали для получения соединения 2-8B (518 мг, 63%). MS (ESI): m/z 667.2 (M+1)⁺.



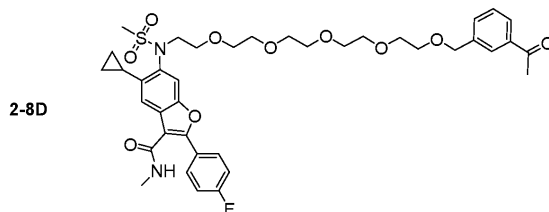
6-[(2-{2-[2-{2-[2-(3-Ацетилбензилокси)этокси]этокси}этокси]этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8C).

Соединение 2-7C (380 мг, 0,940 ммоль) использовали для получения соединения 2-8C (320 мг, 57%). MS (ESI): m/z 711.1 (M+1)⁺.



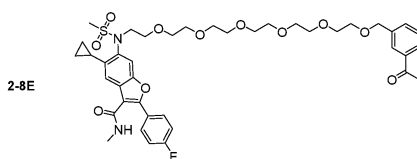
6-[(2-{2-[2-{2-[2-[2-(3-Ацетилбензилокси)этокси]этокси]этокси]этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8D):

Соединение 2-7D (536 мг, 1,19 ммоль) использовали для получения соединения 2-8D (550 мг, 73%). MS (ESI): m/z 755.2 (M+1)⁺.



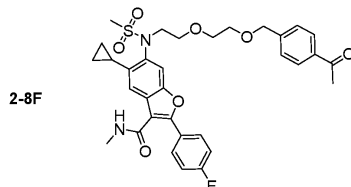
6-[(2-{2-[2-[2-[2-[2-(3-Ацетилбензилокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8E):

Соединение 2-7E (411 мг, 0,83 ммоль) использовали для получения соединения 2-8E (402 мг, 64%). MS (ESI): m/z 799.2 (M+1)⁺.



6-[(2-{2-[2-(4-Ацетилбензилокси)этокси]этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8F):

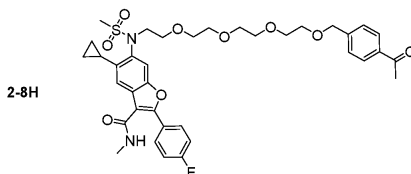
Соединение 2-7F (377 мг, 1,19 ммоль) использовали для получения соединения 2-8F (460 мг, 75%). MS (ESI): m/z 623.2 (M+1)⁺.



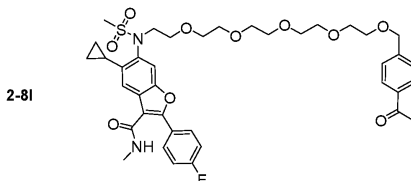
6-[(2-{2-[2-(4-Ацетилбензилокси)этокси]этокси}этил)метансульфониламино]-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (2-8G):

Соединение 2-7G (429 мг, 1,1 ммоль) использовали для получения соединения 2-8G (420 мг, 65%). MS (ESI): m/z 665.6 (M+1)⁺.

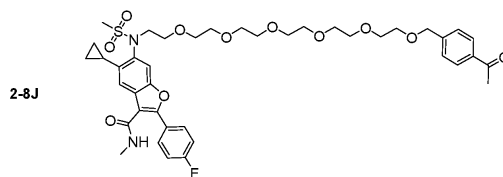
Соединение 2-7Н (1,18 г, 3,61 ммоль) использовали для получения соединения 2-8Н (1,4 г, количественный). MS (ESI): m/z 711.3 (M+1)⁺.



Соединение 2-7I (434 мг, 0,970 ммоль) использовали для получения соединения 2-8I (300 мг, 53%). MS (ESI): m/z 755.3 (M+1)⁺.



Соединение 2-7J (440 мг, 0,89 ммоль) использовали для получения соединения 2-8J (350 мг, 58%).
MS (ESI): m/z 799.3 (M+1)⁺.



2-8A $\xrightarrow[\text{Стадия G}]{\text{KHMDS, THF}}$ 2-9A

4-(3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}этокси)этокси]этоксиметил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир
(2-9В):

Соединение 2-8В (100 мг, 0,15 ммоль) использовали для получения соединения 2-9В (60 мг, неочищенное). MS (ESI): m/z 767.2 (M+1)⁺.



4-[3-(2-{2-[2-(2-{5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси)этокси)этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (2-9С):

Соединение 2-8C (160 мг, 0,225 ммоль) использовали для получения соединения 2-9C (110 мг, неочищенное). MS (ESI): m/z 811.2 (M+1)⁺.



4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси)этоксиметил]фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (2-9D):

Соединение 2-8D (100 мг, 0,13 ммоль) использовали для получения соединения 2-9D (50 мг, 44%).
MS (ESI): m/z 855.3 (M+1)⁺.



4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси}этокси)метоксиметил}фенил)-2-гидроксипропан-2-овой кислоты этиловый эфир (2-9 E):

Соединение 2-8E (100 мг, 0,12 ммоль) использовали для получения соединения 2-9E (75 мг, 66%).
MS (ESI): m/z 899.3 (M+1)⁺.



4-{4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фтор-фенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансуль-
фониламино}этокси)этоксиметил]фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (2-
9F):

Соединение 2-8F (100 мг, 0,16 ммоль) использовали для получения соединения 2-9F (150 мг). MS (ESI): m/z 723.1 (M+1)⁺.



4-(4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансуль-
фониламино}этокси)этокси]этоксиметил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый
эфир (2-9G):

Соединение 2-8G (100 мг, 0,15 ммоль) использовали для получения соединения 2-9G (115 мг, неочищенное). MS (ESI): m/z 767.0 (M+1)⁺.

[illegible]

2-91

Chemical structure 2-91 is a complex molecule. It features a fluorene core. At position 9, there is a cyclopropylmethyl group. At position 2, there is a methylsulfonyl group. At position 1, there is a methylamino group. A long polyether chain is attached to the 2-methylsulfonyl group, extending to a 4-(2-hydroxy-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl group.

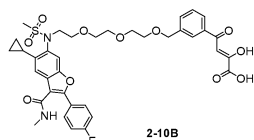
CCOC(=O)C(=O)/C=C/C(=O)c1ccc(OCCOS(=O)(=O)N2C3C4C(=O)NC(=O)C4=C(C3)c5ccccc5F)cc21

CCOC(=O)C(=O)OCCOC1=CC=C(C=C1)OCCOC2=CC=C(C=C2)N(S(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)NC6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)O8=CC=C(C=C8)C9=CC=C(C=C9)C(=O)O
 $\xrightarrow[\text{Стадия Н}]{\text{LiOH, THF, MeOH, H}_2\text{O}}$
CCOC(=O)C(=O)OCCOC1=CC=C(C=C1)OCCOC2=CC=C(C=C2)N(S(=O)(=O)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)NC6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)O8=CC=C(C=C8)C9=CC=C(C=C9)C(=O)O

2-9A

 2-10A

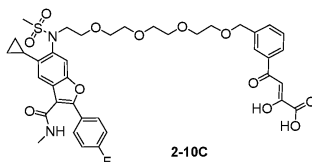
- 36 -



2-10B

4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси}этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10C):

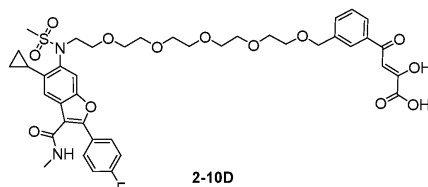
Соединение 2-9C (120 мг, 0,148 ммоль) использовали для получения соединения 2-10C (4 мг, 4%). MS (ESI): m/z 781.6 ($M+1$)⁺.



2-10C

4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси}этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10D):

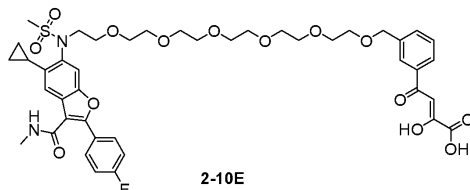
Соединение 2-9D (50 мг, 0,06 ммоль) использовали для получения соединения 2-10D (5 мг, 10%). MS (ESI): m/z 827.2 ($M+1$)⁺.



2-10D

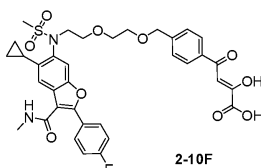
4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси}этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10E):

Соединение 2-9E (40 мг, 0,05 ммоль) использовали для получения соединения 2-10E (5 мг, 11%). MS (ESI): m/z 870.6 ($M+1$)⁺.



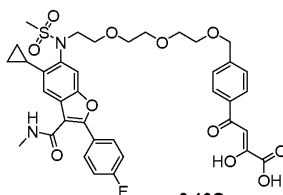
2-10E

4-{4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10F): соединение 2-9F (90 мг, неочищенное) использовали для получения соединения 2-10F (8,6 мг). MS (ESI): m/z 692.9 ($M-1$)⁻.



2-10F

4-(4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10G): соединение 2-9G (50 мг, неочищенное) использовали для получения 2-10G (3,6 мг). MS (ESI): m/z 739.3 ($M+1$)⁺.

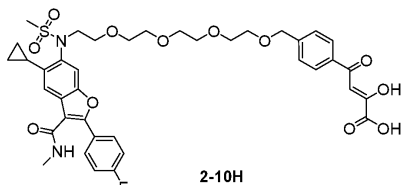


2-10G

4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси}этокси}этоксиметил)фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10H):

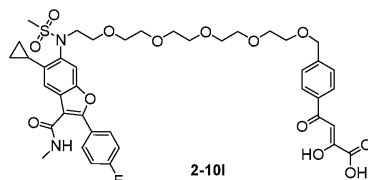
Соединение 2-9H (60 мг, 0,074 ммоль) использовали для получения соединения 2-10H (11,5 мг,

19%). MS (ESI): m/z 783.3 (M+1)⁺.



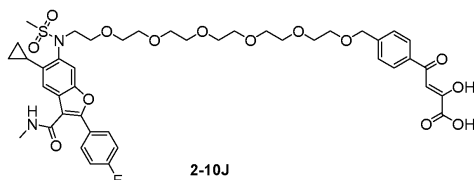
4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфиламино}этокси)этокси]этокси}этокси)этоксиметил}фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10I):

Соединение 2-9I (60 мг, 0,0705 ммоль) использовали для получения соединения 2-10I (6 мг, 10%). Исследование MS не проводили.

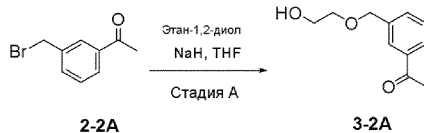


4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфиламино}этокси)этокси]этокси}этокси)этоксиметил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (2-10J):

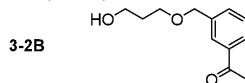
Соединение 2-9J (70 мг, 0,08 ммоль) использовали для получения соединения 2-10J (10 мг, 14%). MS (ESI): m/z 871.8 (M+1)⁺.



Пример 3. 1-(3-((2-Гидроксиэтокси)метил)фенил)этанон (3-2A)

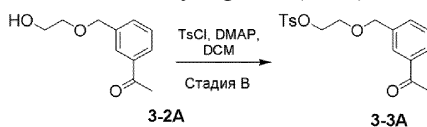


К перемешиваемому раствору соединения 2-2A (5 г, 23,5 ммоль) в THF (50 мл) добавляли этан-1,2-диол (1,31 г, 21,22 ммоль) и Ag₂O (8,15 г, 35,3 ммоль) при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, затем разбавляли с помощью EtOAc (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 200 мл), солевым раствором (150 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc/гексана с получением соединения 3-2A (2,01 г, 10,3 ммоль, выход 44,6%) в виде бесцветной густой жидкости. MS (ESI): m/z 195.06 (M+1)⁺.



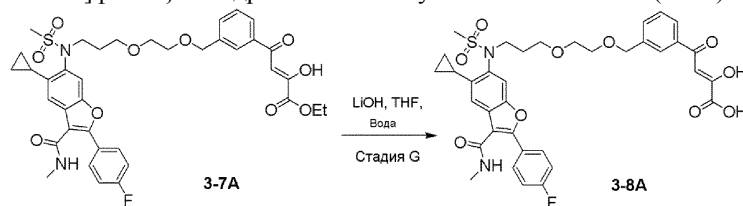
Применяя описанную выше процедуру (стадия А), пропан-1,2-диол (1 г, 4,73 ммоль) заменяли этан-1,2-диолом, чтобы получить соединение 3-2B (670 мг, 68%). MS (ESI): m/z 209.0 (M+1)⁺.

2-((3-Ацетилбензил)окси)этил-4-метилбензолсульфонат (3-3A)



п-толуолсульфонилхлорид (740 мг, 3,91 ммоль) добавляли к раствору соединения 3-2A (630 мг, 3,01 ммоль) в DCM (15 мл) и триэтиламине (1,45 мл, 9,6 ммоль) при температуре 0°C и DMAP (кат. количество), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 3-3A (710 мг, 2,06 ммоль, выход 64,2%) в виде коричневой смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 348.9 (M+1)⁺.

4-{3-[2-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}пропокси)этоксиметил]фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (3-8A)

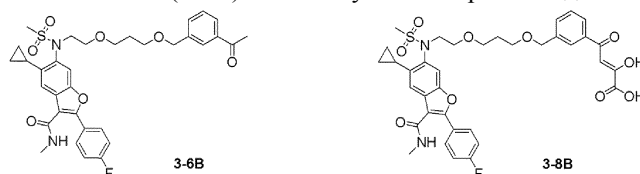


К перемешиваемому раствору соединения 3-7A (90 мг, 0,10 ммоль) в THF и воде (5 мл, (1:1)) добавляли LiOH (20 мг, 0,70 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции (что определяется с помощью TLC) растворители выпаривали с помощью ротационного испарителя и остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (50 мл). Водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н. HCl (5 мл) с последующей экстракцией посредством EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 3-8A (3,5 мг, 3% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS (ESI): m/z 709.2 (M+1)⁺.

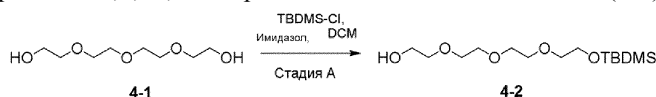
4-{3-[3-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)пропоксиметил]фенил}-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (3-8B):

Указанную выше процедуру адаптировали путем замены соединения 3-2B на соединение 3-2A на стадии В с последующей соответствующей модификацией последующих этапов С-Е для получения соединения 3-8B. MS (ESI): m/z 709.6 (M+1)⁺.

6-(2-[3-(3-Ацетилбензилокси)пропокси]этил}метансульфониламино)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновая кислота (3-6B) была получена во время стадии Е этой процедуры.



Пример 4. 2,2,3,3-Тетраметил-4,7,10,13-тетраокса-3-силапентадекан-15-ол (4-2)



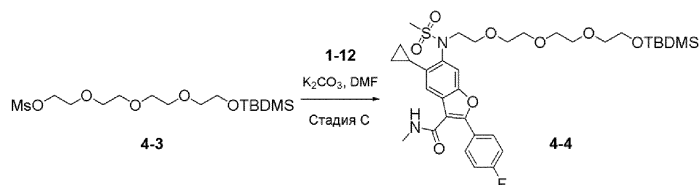
К перемешиваемому раствору 2,2'-(2,2'-оксис(этан-2,1-диил)бис(окси))диэтанола 4-1 (5 г, 25,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли имидазол (2,1 г, 30,9 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (TBDMSCl, 3,48 г, 23,1 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали водой (2 × 100 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и сырой остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc/pet. эфира для получения соединения 4-2 (1,8 г, 5,8 ммоль, выход 22%) в виде беловатого твердого вещества.

2,2,3,3-Тетраметил-4,7,10,13-тетраокса-3-силапентадекан-15-илметансульфонат (4-3).



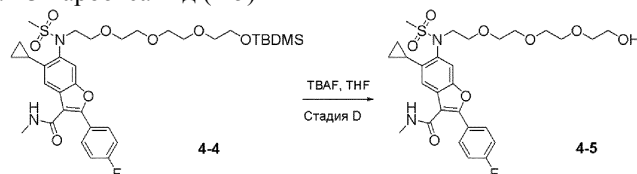
К перемешиваемому раствору соединения 4-2 (0,2 г, 0,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,1 мл, 0,78 ммоль) и триэтиламин (0,13 мл, 0,9741 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc/pet. эфира для получения соединения 4-3 (0,1 г, 0,26 ммоль, выход 40%) в виде желтой жидкости.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метил-6-(N-(2,2,3,3-тетраметил-4,7,10,13-тетраокса-3-силапентадекан-15-ил)метилсульфонамидо)бензофуран-3-карбоксамид (4-4)



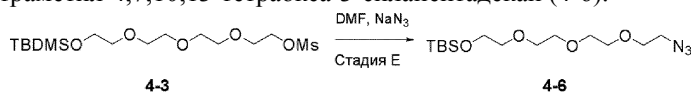
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (0,05 г, 0,12 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,052 г, 0,37 ммоль), а затем соединение 4-3 (0,072 г, 0,18 ммоль) и каталитическое количество ТВАІ при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (15 мл), промывали водой (2 × 10 мл), солевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH-DCM для получения соединения 4-4 (0,02 г, 0,03 ммоль, выход 23%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 710.2 ($M+18$)⁺.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-(N-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)метилсульфо-намидо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (4-5)



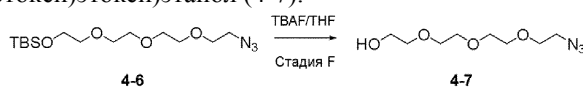
К перемешиваемому раствору соединения 4-4 (0,1 г, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (0,2 мл, 0,16 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью водонасыщенного раствора хлорида аммония. Нейтрализованный раствор подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% MeOH-DCM для получения соединения 4-5 (0,05 г, 0,08 ммоль, выход 60%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 601.1 ($M+23$)⁺.

15-Азидо-2,2,3,3-тетраметил-4,7,10,13-тетраокса-3-силапентадекан (4-6).



К перемешиваемому раствору соединения 4-3 (1,5 г, 3,88 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли азид натрия (303 мг, 4,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре 60°C в течение 20 ч. После израсходования исходного материала (что определялось с помощью TLC) реакционную смесь разбавляли водой (90 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (80 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 4-6 (750 мг, 2,25 ммоль, выход 58%) в виде желтоватой жидкости.

2-(2-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)этокси)этанол (4-7).



К перемешиваемому раствору соединения 4-6 (750 мг, 2,25 ммоль) в THF (20 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (ТВАF, 2,7 мл, 2,7 ммоль) при температуре 0°C и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (2 × 30 мл), промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 40% EtOAc в петр. эфире для получения соединения 4-7 (400 мг, 1,82 ммоль, выход 81%) в виде желтой жидкости.

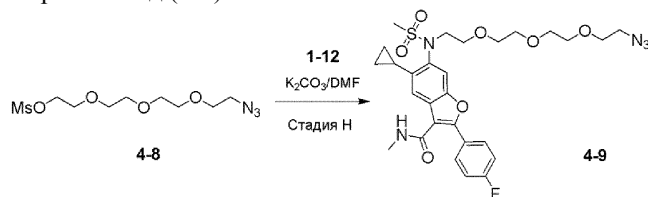
2-(2-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)этокси)этилметансульфонат (4-8)



К перемешиваемому раствору соединения 4-7 (400 мг, 1,82 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,17 мл, 2,19 ммоль) и триэтиламин (0,6 мл, 4,38 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный оста-

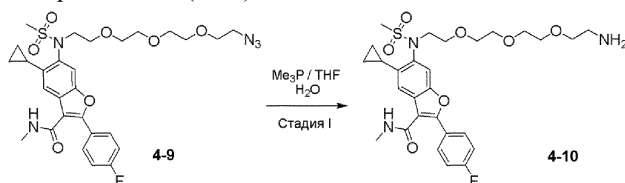
ток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 4-8 (390 г, 1,31 ммоль, выход 72%) в виде желтой жидкости.

6-(N-(2-(2-(2-(2-Азидоэтокси)этокси)этокси)этил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (4-9)



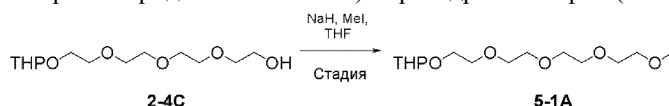
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (439 мг, 1,09 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (451 г, 3,27 ммоль) с последующим добавлением соединения 4-8 (390 мг, 1,31 ммоль) и каталитического количества йодида тетрабутиламмония при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали водой (2 × 15 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 4-9 (320 г, 0,53 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): m/z 648.3 (M+45)⁺.

6-(N-(2-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этокси)этил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (4-10)



К перемешиваемому раствору соединения 4-9 (320 г, 0,530 ммоль) в THF:H₂O (1:1, 10 мл) добавляли триметилфосфин при температуре 0°C, реакционную смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции (что определялось с помощью TLC) смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках с использованием нейтрального диоксида кремния (100-200 диоксид кремния) и 5% MeOH-DCM для получения соединения 4-10 (0,15 г, 0,26 ммоль, выход 49%) в виде коричневатого смолистого твердого вещества. MS (ESI): m/z 578 (M+1)⁺.

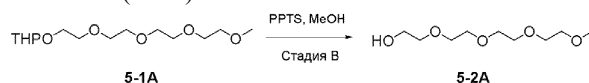
Пример 5. 2-(2,5,8,11-Тетраоксатридекан-13-илокси)тетрагидро-2H-пиран (5-1A)



К перемешиваемой суспензии NaH в THF добавляли раствор соединения 2-4C (500 мг, 1,8 ммоль) в THF (5 мл) при температуре 0°C смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли MeI и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 80 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 5-1A (280 мг, 0,95 ммоль, выход 52%) в виде желтой жидкости.

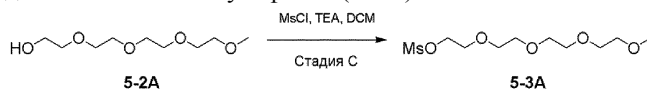
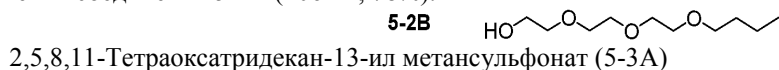
Заменяя бутилиодид на метилиодид на стадии A, соединение 2-4B (1 г, 4,27 ммоль) использовали для получения соединения 5-1B (718 мг, выход 58%)

5-1B 2,5,8,11-Тетраоксатридекан-13-ол (5-2A)



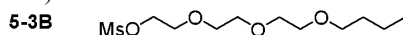
К раствору 2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илокси)тетрагидро-2H-пирана 5-1A (280 мг, 0,96 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (24 мг, 0,096 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с 5% MeOH в DCM с получением соединения 5-2A (180 мг, 0,87 ммоль, выход 90%) в виде бледно-желтой жидкости.

Адаптируя описанную выше процедуру, соединение 5-1В (710 мг, 2,44 ммоль) использовали для получения соединения 5-2В (406 мг, 78%).

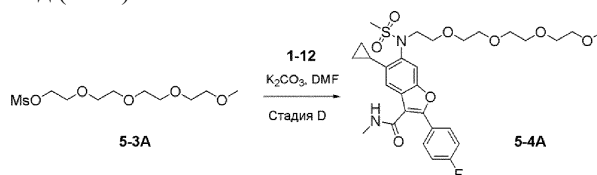


К перемешиваемому раствору соединения 5-2А (180 мг, 0,87 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (0,18 мл, 1,3 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,1 мл, 1,13 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (40 мл), промывали водой (2 × 10 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного соединения. Его очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 с использованием 2% MeOH в DCM для получения соединения 5-3А (200 мг, 0,699 ммоль, выход 80%) в виде желтой жидкости.

Адаптируя описанную выше процедуру, соединение 5-2В (406 мг, 1,91 ммоль) использовали для получения соединения 5-3В (440 мг, 78%).

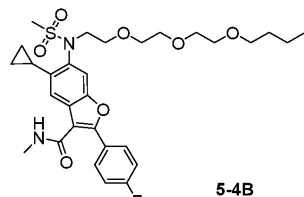


6-(N-(2,5,8,11-Тетраоксатридекан-13-ил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (5-4А).

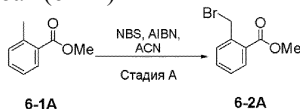


К раствору соединения 1-12 (110 мг, 0,29 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (120 мг, 0,9 ммоль), а затем соединение 5-3А (102 мг, 0,35 ммоль) и каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400) с использованием 15% ацетона в DCM для получения соединения 5-4А (67 мг, 0,11 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): m/z 592.8 (M+1)⁺.

6-(2-[2-(2-Бутокситокси)этокси]этил)метансульфонамино)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (5-4В): Применяя описанную выше процедуру, соединение 5-3В (150 мг, 0,52 ммоль) использовали для получения соединения 5-4В (13 мг, 4,2%). MS=590.85 [M+1]⁺.

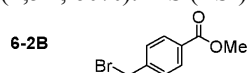


Пример 6. Метил-2-(бромметил)бензоат (6-2А)

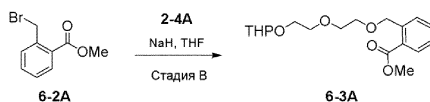


К перемешиваемому раствору метил-2-метилбензоата 6-1А (5 г, 33,3 ммоль) в ACN (200 мл) добавляли NBS (5,3 г, 30 ммоль) и AIBN (547 мг, 3,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Растворитель реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали толуолом (500 мл), а осадок фильтровали (NBS). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% EtOAc/ петр. эфира для получения соединения 6-2А (5 г, 22,1 ммоль, выход 65,7%) в виде желтой густой жидкости.

Применяя описанную выше методику, метил 4-метилбензоат соединения 6-1В (5 г, 33,3 ммоль) использовали для получения соединения 6-2В (4,5 г, 60%). MS (ESI): m/z 231.0 (M+1)⁺.



Метил-2-((2-2(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)метил)бензоат (6-3А)



К раствору NaH (116 мг, 2,6 ммоль) в THF (20 мл) добавляли соединение 2-4A (552 мг, 2,9 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до температуры 0°C, добавляли соединение 6-2A (600 мг, 2,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15% EtOAc в гексане) с получением соединения 6-3A (350 мг, 1,03 ммоль, выход 40,4%). MS (ESI): m/z 339 (M+1)⁺.

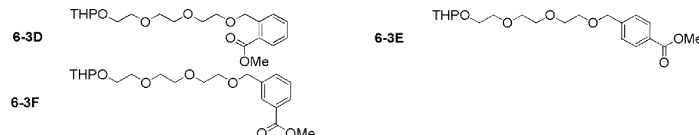
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:



Соединение 6-2B (7,28 г, 31,8 ммоль) использовали для получения соединения 6-3B (4 г, 41%). MS (ESI): m/z 255.0 (M-THP+1)⁺.

Метил-3-метилбензоат 6-2C (1,2 г, 5,113 ммоль, TCI) использовали для получения соединения 6-3C (0,3 г, 25%). MS (ESI): m/z 369.0 (M+1)⁺.

Вышеуказанная процедура была адаптирована, заменив соединение 2-4A на соединение 2-4B, чтобы получить следующие соединения:

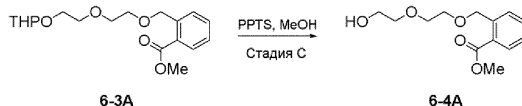


Соединение 6-2A (1 г, 4,04 ммоль) использовали для получения соединения 6-3D (450 мг, 21%). MS (ESI): m/z 383.0 (M+1)⁺.

Соединение 6-2B (820 мг, 3,5 ммоль) использовали для получения соединения 6-3E (450 мг, 41%). MS (ESI): m/z 299 [M-THP+1]⁺.

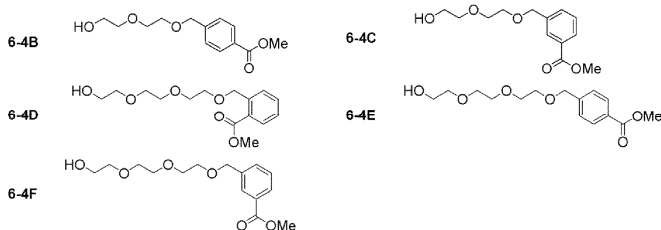
Соединение 6-2C (0,773 г, 3,29 ммоль) использовали для получения соединения 6-3F (550 мг, 50%). MS (ESI): m/z 299 [M-THP+1]⁺.

Метил-2-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)бензоат (6-4A)



К раствору соединения 6-3A (310 мг, 0,916 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (46 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь отгоняли и разбавляли избытком EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографией (30% EtOAc в гексане) с получением соединения 6-4A (150 мг, 0,59 ммоль, выход 65%). MS (ESI): m/z 315 (M+1)⁺.

Применяя вышеуказанную процедуру, были получены следующие соединения:



Соединение 6-3B (4 г, 12,12 ммоль) использовали для получения соединения 6-4B (2,7 г, 90%). MS (ESI): m/z 240 (M-CH₃+1)⁺.

Соединение 6-3C (0,3 г, 0,88 ммоль) использовали для получения соединения 6-4C (300 мг, 100%). MS (ESI): m/z 255 (M+1)⁺.

Соединение 6-3D (260 мг, 0,65 ммоль) использовали для получения соединения 6-4D (140 мг, 70%). MS (ESI): m/z 299.0 (M+1)⁺.

Соединение 6-3E (450 мг, 1,178 ммоль) использовали для получения соединения 6-4E (210 мг, 60%). MS (ESI): m/z 299.3 (M+1)⁺.

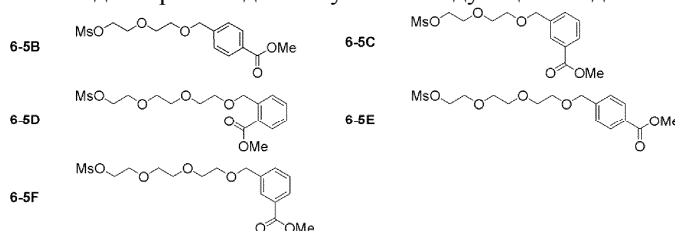
Соединение 6-3F (550 мг, 1,43 ммоль) использовали для получения соединения 6-4F (280 мг, 65%). MS (ESI): m/z 299.3 (M+1)⁺.

2-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-5A).



Метансульфонилхлорид (0,05 мл, 0,7 ммоль) при температуре 0°C добавляли к раствору соединения 6-4A (150 мг, 0,5 ммоль) в DCM (5 мл) и триэтиламине (0,13 мл, 0,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая соединения 6-5A (170 мг, 0,51 ммоль, 87% выхода) в виде желтой жидкости.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:



Соединение 6-4B (2,7 г, 8,49 ммоль) использовали для получения соединения 6-5B (2,7 г, 77%). MS (ESI): m/z 333.5 (M+1)⁺.

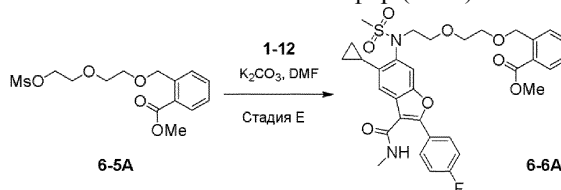
Соединение 6-4C (0,3 г, 1,181 ммоль) использовали для получения соединения 6-5C (280 мг, 46%). MS (ESI): m/z 350.1 (M+18)⁺.

Соединение 6-4D (300 мг, 1 ммоль) использовали для получения соединения 6-5D (370 мг, 97%). MS (ESI): m/z 377.0 (M+1)⁺.

Соединение 6-4E (200 мг, 0,671 ммоль) использовали для получения соединения 6-5E (220 мг, 87%). MS (ESI): m/z 377.3 (M+1)⁺.

Соединение 6-4F (280 мг, 0,939 ммоль) использовали для получения соединения 6-5F (340 мг, 95%). MS (ESI): m/z 377.3 (M+1)⁺.

2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-6A)



К раствору соединения 1-12 (141 мг, 0,350 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (144 мг, 1,04 ммоль), а затем соединение 6-5A (140 мг, 0,4 ммоль) и каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) для получения соединения 6-6A (120 мг, 0,188 ммоль, выход 46,9%). MS (ESI): m/z 639.4 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-6B):

Соединение 6-5B (2,7 г, 8,13 ммоль) использовали для получения соединения 6-6B (2,5 г, 48%). MS (ESI): m/z 638.8 (M+1)⁺.

3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-6C):

Соединение 6-5C (0,15 г, 0,45 ммоль) использовали для получения соединения 6-6C (0,08 г, 39,4%). MS (ESI): m/z 639.0 (M+1)⁺.

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-6D):

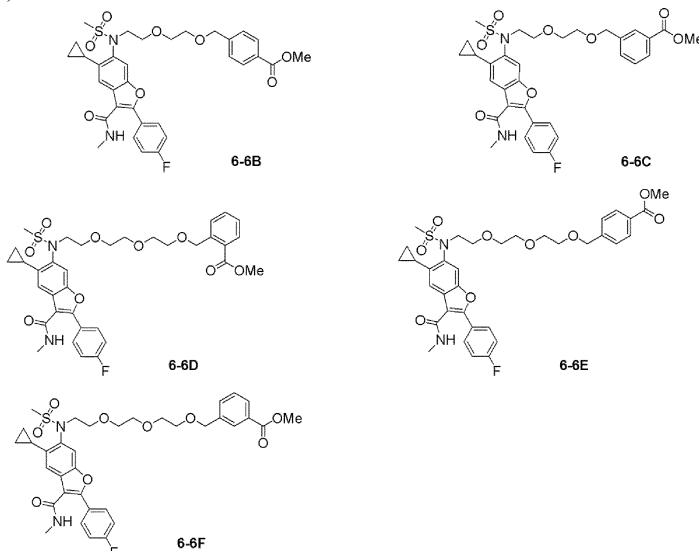
Соединение 6-5D (170 мг, 0,45 ммоль) использовали для получения соединения 6-6D (115 мг, 51,8%). MS (ESI): m/z 683.6 (M+1)⁺.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (6-6E):

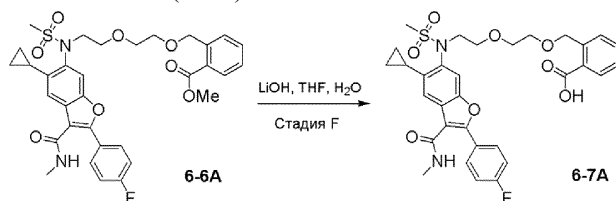
Соединение 6-5E (210 мг, 0,55 ммоль) использовали для получения соединения 6-6E (180 мг, 53%). MS (ESI): m/z 683.5 (M+1)⁺.

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил}бензойной кислоты метиловый эфир (6-6F):

Соединение 6-5F (340 мг, 0,90 ммоль) использовали для получения соединения 6-6F (240 мг, 47%). MS (ESI): m/z 682.7 ($M+1$)⁺.



2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойная кислота (6-7A)



К раствору соединения 6-6A (50 мг, 0,07 ммоль) в THF, MeOH и воде (4:1:1) добавляли LiOH (11 мг, 0,47 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что было определено с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью промывки пентаном для получения соединения 6-7A (25,5 мг, 0,04 ммоль, выход 51,8%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 623.3 ($M+1$)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойная кислота (6-7B):

Соединение 6-6B (2,4 г, 3,761 ммоль) использовали для получения соединения 6-7B (1,2 г, 52%). MS (ESI): m/z 625.5 ($M+1$)⁺.

3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойная кислота (6-7C):

Соединение 6-6C (0,05 г, 0,073 ммоль) использовали для получения соединения 6-7C (0,03 г, 66%). MS (ESI): m/z 625.0. ($M+1$)⁺.

2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил}бензойная кислота (6-7D):

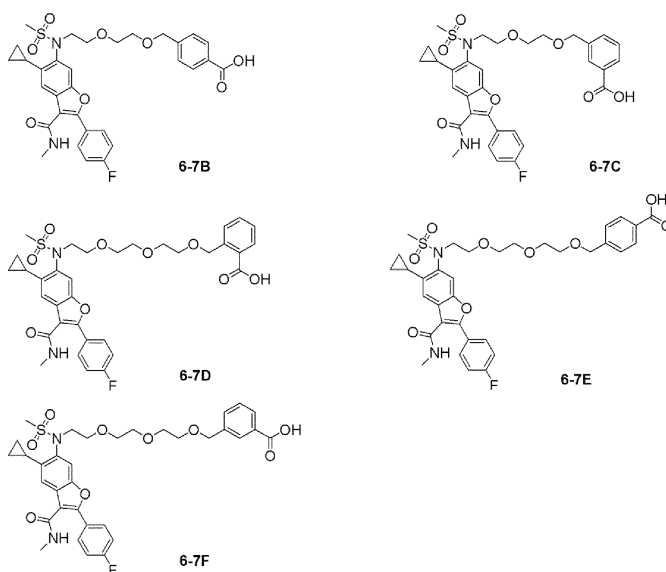
Соединение 6-6D (80 мг, 0,11 ммоль) использовали для получения соединения 6-7D (35 мг, 44%). MS (ESI): m/z 669.3 ($M+1$)⁺.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил}бензойная кислота (6-7E):

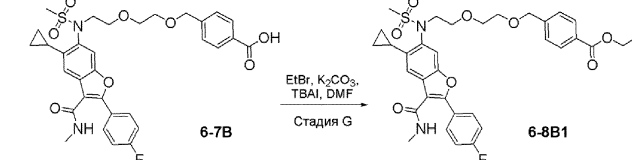
Соединение 6-6E (100 мг, 0,14 ммоль) использовали для получения соединения 6-7E (45 мг, 46%). MS (ESI): m/z 667.0 ($M+1$)⁺.

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил}бензойная кислота (6-7F):

Соединение 6-6F (100 мг, 0,14 ммоль) использовали для получения соединения 6-7F (50 мг, 51%). MS (ESI): m/z 691.5 ($M+23$)⁺.



4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты этиловый эфир (6-8B1).



К раствору соединения 6-7B (50 мг, 0,08 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (13 мг, 0,09 ммоль), а затем этилбромид (1-бромэтан, 0,9 мл, 0,08 ммоль), каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (10 мл) и сушили с помощью Na_2SO_4 , органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью промывки пентаном для получения соединения 6-8B1 (10,21 мг, 0,15 ммоль, выход 20%). MS (ESI): m/z 653.2 ($M+1$)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты пропиловый эфир (6-8B2):

1-Бромпропан (13 мг, 0,09 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B2 (32 мг, 66%). MS (ESI): m/z 695.6 ($M+1$)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты бутиловый эфир (6-8B3):

1-Бромбутан (6 мг, 0,04 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B3 (15 мг, 55%). MS (ESI): m/z 681.6 ($M+1$)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты пентилловый эфир (6-8B4):

1-Бромпентан (18,1 г, 0,12 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B4 (22 мг, 40%). MS (ESI): m/z 716.7 ($M+23$)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты карбамоилметилловый эфир (6-8B5):

2-Хлорацетамид (50 мг, 0,08 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B5 (3,7 мг, 6,2%). MS (ESI): m/z 682.0 ($M+1$)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метилсульфанилметилловый эфир (6-8B6):

Хлорметилсульфанилметан (50 мг, 0,08 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B6 (40 мг, 72%). MS (ESI): m/z 685.0 ($M+1$)⁺.

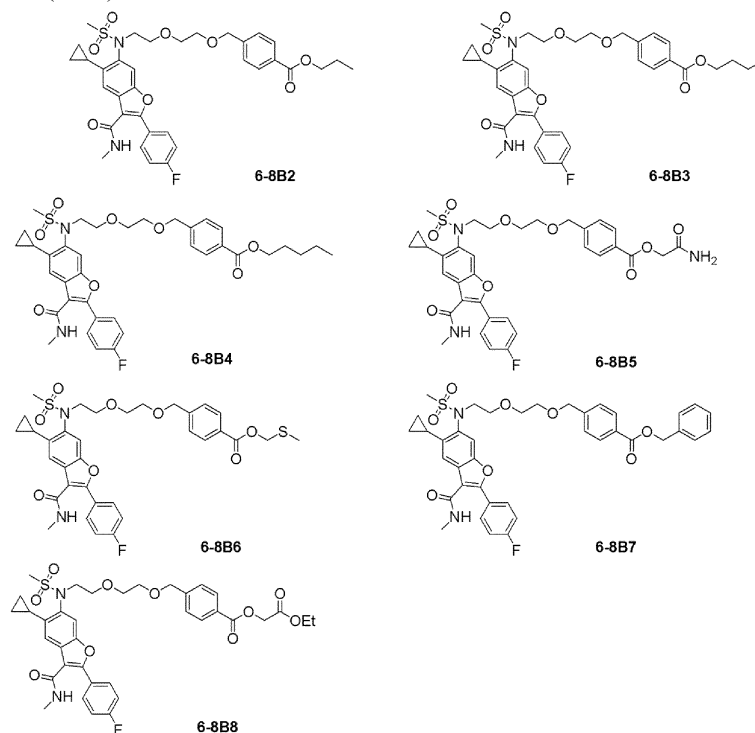
4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты бензиловый эфир (6-8B7):

Бромбензол (50 мг, 0,08 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B7 (30 мг, 52%). MS (ESI): m/z 715.0 ($M+1$)⁺.

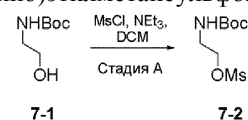
4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты этоксикарбонилметилловый эфир (6-8B8):

Этил-2-бромацетат (11,7 мг, 0,071 ммоль) использовали для получения соединения 6-8B8 (32 мг,

71%). MS (ESI): m/z 711.6 (M+1)⁺.

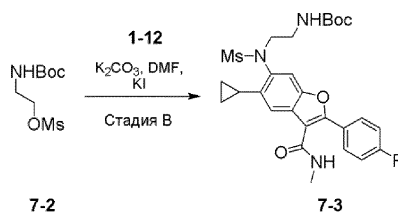


Пример 7. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)этилметансульфонат (7-2).



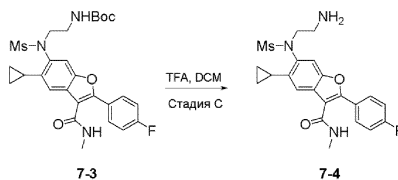
Метинсульфонилхлорид (2,4 мл, 31,25 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-2-гидроксиэтилкарбамата 7-1 (5 г, 31,25 ммоль) в DCM (40 мл) и триэтиламина (6,5 мл, 46,87 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 10% EtOAc в гексане для получения соединения 7-2 (3,5 г, 14,64 ммоль, выход 47%) в виде смолистой жидкости.

трет-Бутил-2-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)этилкарбамат (7-3).



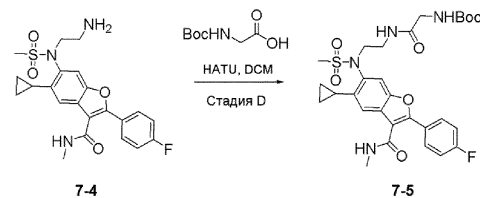
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (0,06 г, 0,15 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (0,062 г, 0,44 ммоль), а затем соединение 7-2 (0,053 г, 0,22 ммоль) и каталитическое количество ТВАИ при температуре 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали водой (2 × 15 мл), солевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 7-3 (0,02 г, 2,09 ммоль, выход 24%) в виде беловатого твердого вещества.

6-(N-(2-Аминоэтил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (7-4).



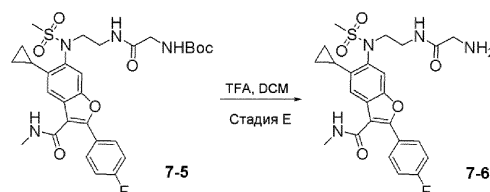
К перемешиваемому раствору соединения 7-3 (0,1 г, 0,18 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,06 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 7-4 (0,04 г, 0,09 ммоль, выход 50%) в виде смолистой жидкости.

трет-Бутил-2-(2-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)этиламино)-2-оксоэтилкарбамат (7-5).



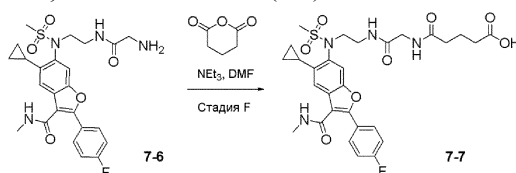
К перемешиваемому раствору соединения 7-4 (15 мг, 0,03 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDCI, 0,08 г, 0,042 ммоль), гидроксибензотриазол (HOBT, 0,06 г, 0,04 ммоль) и триэтиламин (0,01 мл, 0,01 ммоль) с последующим добавлением 2-(трет-бутоксикарбониламино) уксусной кислоты (0,05 г, 0,04 ммоль) при температуре 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 25 мл), соевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением соединения 7-5 (0,01 г, 0,01 ммоль, выход 50%) в виде желтой густой жидкости. MS (ESI): m/z 503.3 (M-Boc)⁺.

6-(N-(2-(2-Аминоацетида)этил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (7-6)



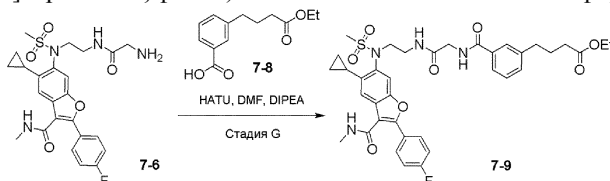
К перемешиваемому раствору соединения 7-5 (0,05 г, 0,07 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 7-6 (0,01 г, 0,02 ммоль, выход 25%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z: 503.2 (M+1)⁺.

4-{(2-{(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил)метансульфониламино}этилкарбамоил)метил}карбамоил}масляная кислота (7-7)



К перемешиваемому раствору соединения 7-6 (0,02 г, 0,04 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли триэтиламин (0,02 г, 0,19 ммоль), а затем дигидропиран-2,6-дион (0,01 г, 0,09 ммоль) и каталитическое количество TBAI при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 20 мл), промывали водой (2 × 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 7-7 (5 мг, 0,008 ммоль, 21% выход) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 617.2 (M+1)⁺.

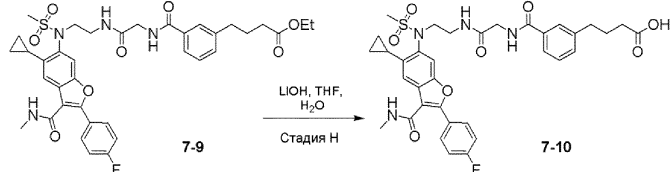
4-(3-{(2-{(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил)метансульфонил-амино}этилкарбамоил)метил}карбамоил}фенил)масляной кислоты этиловый эфир (7-9).



К перемешиваемому раствору соединения 7-6 (50 мг, 0,09 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (75 мг, 0,19 ммоль), DIPEA (0,05 мл, 0,29 ммоль) и соединение 7-8 при температуре 0°C и реакцию продолжали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и под-

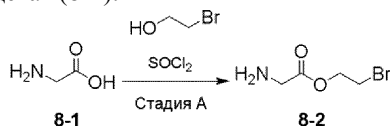
вергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали для получения соединения 7-9 (60 мг, неочищенное) в виде коричневой густой массы. MS (ESI): m/z 721.3 (M+1)⁺.

4-(3-{{(2-{{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этилкарбамоил)метил}карбамоил}фенил)масляная кислота (7-10)



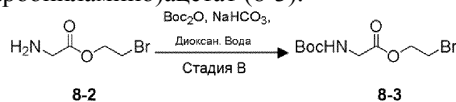
К перемешиваемому раствору соединения 7-9 (40 мг, 0,05 ммоль) в THF и воде (3 мл, 1:1) добавляли LiOH (5 мг, 0,16 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью эфира (20 мл). Водный слой нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 7-10 (3,5 мг, 7,3%) в виде светлой густой массы.

Пример 8. 2-Бромэтил-2-аминоацетат (8-2).



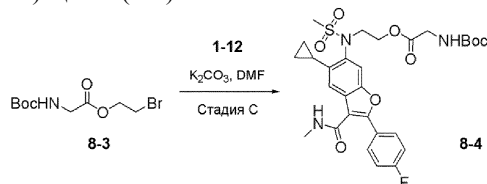
К перемешиваемому раствору 2-аминоуксусной кислоты 8-1 (1 г, 13,33 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли тионилхлорид (1,47 мл, 19,99 ммоль) и 2-бромэтанол (1,65 г, 13,33 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 75 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали и высушивали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном/эфиром для получения соединения 8-2 (0,5 г, 2,77 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

2-Бромэтил-2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетат (8-3).



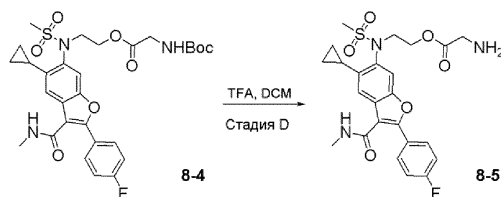
К перемешиваемому раствору соединения 8-2 (0,5 г, 2,77 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) добавляли Вос-ангидрид (0,69 мл, 3,02 ммоль) и бикарбонат натрия (0,23 г, 2,77 ммоль) при температуре 0°C, и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (20 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном и эфиром для получения соединения 8-3 (0,3 г, 1,06 ммоль, выход 52%) в виде желтой густой жидкости.

2-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетат (8-3).



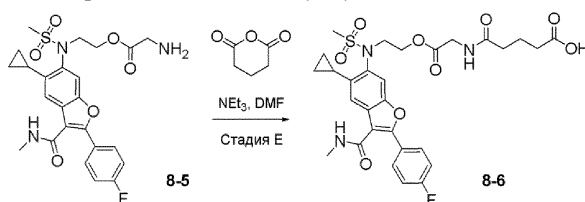
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (0,25 г, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (0,25 г, 1,86 ммоль), а затем соединение 8-3 (0,23 г, 0,82 ммоль) и каталитическое количество TBAI при температуре 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), промывали водой (2 × 25 мл), солевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 8-4 (0,26 г, 0,43 ммоль, выход 50%) в виде коричневого твердого вещества.

2-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)-этил-2-аминоацетат (8-5).



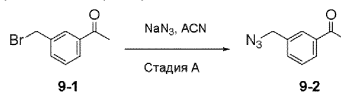
К перемешиваемому раствору соединения 8-4 (0,05 г, 0,08 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном и эфиром для получения соединения 8-5 (0,02 г, 0,05 ммоль, выход 47%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 503.8 ($M+1$)⁺.

4-[(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этоксикарбонилметил)карбамоил]масляная кислота (8-6).



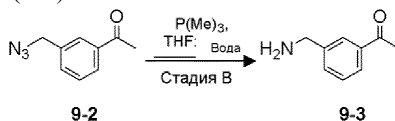
К перемешиваемому раствору соединения 8-5 (0,025 г, 0,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,25 ммоль), а затем дигидропиран-2,6-дион (0,014 г, 0,12 ммоль) и каталитическое количество TBAI при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 20 мл), промывали водой (2 × 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ для получения соединения 8-6 (5 мг, 0,008 ммоль, выход 16%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 615.8 ($M-1$)⁻.

Пример 9. 1-(3-(Азидометил)фенил)этанон (9-2)



К перемешиваемому раствору 1-(3-(бромметил) фенил) этанона 9-1 (3 г, 14,08 ммоль) в ACN (42 мл) добавляли азид натрия (1,38 г, 21,32 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч в атмосфере азота. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 10% EtOAc/пептр. эфира для получения соединения 9-2 (2,23 г, 13,09 ммоль, выход 93%) в виде бесцветной жидкости.

1-(3-(Аминометил)фенил)этанон (9-3).



К перемешиваемому раствору соединения 9-2 (2 г, 11,42 ммоль) в THF:H₂O (20 мл) добавляли триметилфосфин (57 мл, 57,15 ммоль) при температуре 0°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 60 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок эфиром и пентаном для получения соединения 9-3 (1,36 г, 9,14 ммоль, выход 77%) в виде желтой густой жидкости.

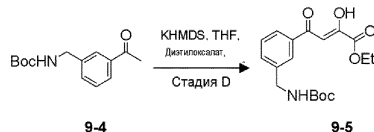
трет-Бутил-3-ацетилбензилкарбамат (9-4).



К перемешиваемому раствору соединения 9-3 (0,3 г, 2,013 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Вос-ангидрид (0,5 мл, 2,19 ммоль) и триэтиламин (0,7 мл, 5,03 ммоль) при температуре 0°C, реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водой (30 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 40 мл), соевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄

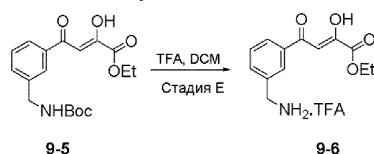
и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 12% EtOAc/гексана для получения соединения 9-4 (0,26 г, 1,06 ммоль, выход 53%) в виде густой желтой жидкости. MS (ESI): m/z 267.1 ($M+18$)⁺.

(Z)-Этил-4-(3-((трет-бутоксикарбониламин)метил)фенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат (9-5).



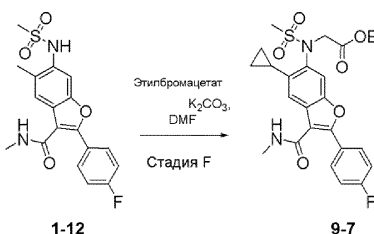
К перемешиваемому раствору соединения 9-4 (0,6 г, 2,41 ммоль) в THF (20 мл) добавляли KHMDS при температуре -78°C и перемешивали реакционную смесь при температуре -78°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при температуре -78°C добавляли диэтилоксалат (0,49 мл, 3,61 ммоль) и нагревали реакционную смесь до температуры -60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали раствором хлорида аммония и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках с использованием нейтрального диоксида кремния (100-200 диоксид кремния) и 15% EtOAc/гексана для получения соединения 9-5 (0,55 г, 1,57 ммоль, выход 65%) в виде коричневатого смолистого твердого вещества. MS (ESI): m/z 348.1 ($M-1$)⁻.

4-(3-Аминометилфенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-6).



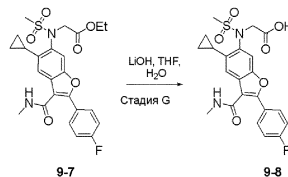
К перемешиваемому раствору соединения 9-5 (0,55 г, 1,57 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли диоксан.HCl (10 мл) при температуре 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 9-6 (0,3 г, 1,05 ммоль, выход 66%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): m/z 250.3 ($M+1$)⁺.

Этил-2-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфон-амидо)ацетат (9-7).



К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (1 г, 2,48 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,03 г, 7,46 ммоль) с последующим добавлением этилбромацетата (500 мг, 2,99 ммоль), каталитического количества йодида тетрабутиламмония при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (75 мл), промывали водой (2 × 50 мл), солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH-DCM для получения соединения 9-7 (980 мг, 2 ммоль, выход 80%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 489.1 [$M+H$]⁺.

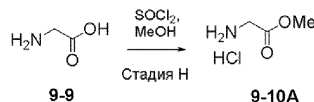
2-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамид)уксусная кислота (9-8).



К перемешиваемому раствору соединения 9-7 (980 мг, 2 ммоль) в THF и воде (10 мл, 4:1) добавляли LiOH (289 мг, 12 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции (что определялось с помощью TLC) растворители выпаривали на ротационном испарителе, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (15 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (10 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили с помо-

щью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 9-8 (900 мг, 1,96 ммоль, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): m/z 459.0 $[\text{M-H}]^+$.

Метил-2-аминоацетат (9-10А).



К перемешиваемому раствору 2-аминоуксусной кислоты 8-1 (2 г, 26,64 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли тионилхлорид (5,8 мл, 79,92 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном/эфиром для получения соединения 9-10А (2,7 г, 21,6 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества.

Вышеуказанная процедура (стадия Н) была адаптирована для получения следующих соединений:

Для получения соединения 9-10В (3 г, количественный выход) использовали метиламиноуксусную кислоту (1 г, 11,2 ммоль).

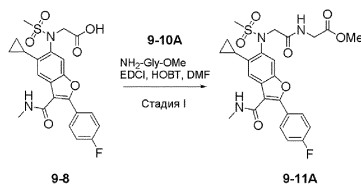
2-Амино-2-метилпропионовую кислоту (2 г, 29,12 ммоль) использовали для получения соединения 9-1°С (4 г, количественный выход).

1-Аминотрипропанкарбоновую кислоту (1 г, 9,89 ммоль) использовали для получения соединения 9-10D (1,4 г, 94%).

1-Аминоциклопентанкарбоновую кислоту (1 г, 7,75 ммоль) использовали для получения соединения 9-10Е (1,4 г, 94%).



Метил-2-(2-(N-(5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)ацетида)ацетат (9-11A)



К перемешиваемому раствору соединения 9-8 (0,2 г, 0,43 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (0,17 г, 0,91 ммоль), HOBT (0,06 г, 0,48 ммоль), DIPEA (0,37 мл, 2,17 ммоль), затем добавляли соединение 9-10A (0,08 г, 0,65 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 25 мл), солевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc/гексана для получения соединения 9-11A (0,17 г, 0,32 ммоль, выход 74%) в виде желтой густой жидкости. MS (ESI): m/z 532.1 (M+1)⁺.

Вышеуказанная процедура (стадия I) была адаптирована для получения следующих соединений:

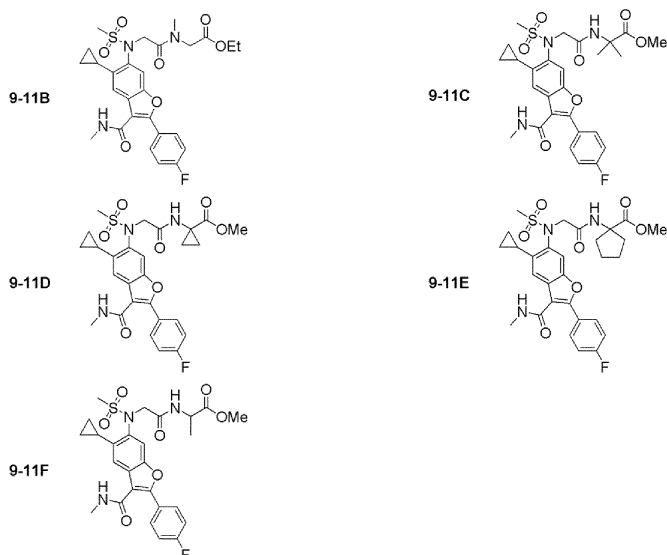
Соединение 9-10B (63 мг, 0,54 ммоль) использовали для получения соединения 9-11B (250 мг, 83%).

Соединение 9-1^oC (0,2 г, 0,43 ммоль) использовали для получения соединения 9-11C (0,14 г, 80%). MS (ESI): m/z 560.1 (M+1)⁺.

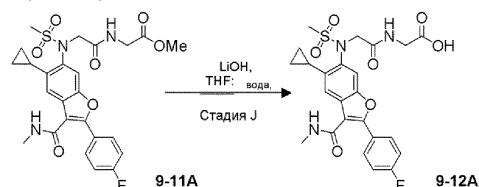
Соединение 9-10D (150 мг, 0,33 ммоль) использовали для получения соединения 9-11D (160 мг, 88%). MS (ESI): m/z 602.1 $[M-1]^+$.

Соединение 9-10E (150 мг, 0,33 ммоль) использовали для получения соединения 9-11E (162 мг, 88%).

2-Аминопропионовой кислоты гидрохлорид соединения 9-10F (200 мг, 0,43 ммоль, Sigma Aldrich) использовали для получения соединения 9-11F (230 мг, 98%).



2-(2-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфон-амидо)ацетидамо)уксусная кислота (9-12A)



К перемешиваемому раствору соединения 9-11A (0,24 г, 0,45 ммоль) в THF и воде (10 мл, 4:1) добавляли LiOH (0,04 г, 1,80 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали на роторном испарителе, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (50 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (10 мл), а затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 9-12A (0,107 г, 0,20 ммоль, выход 65%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 516.0 (M-1)⁻.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

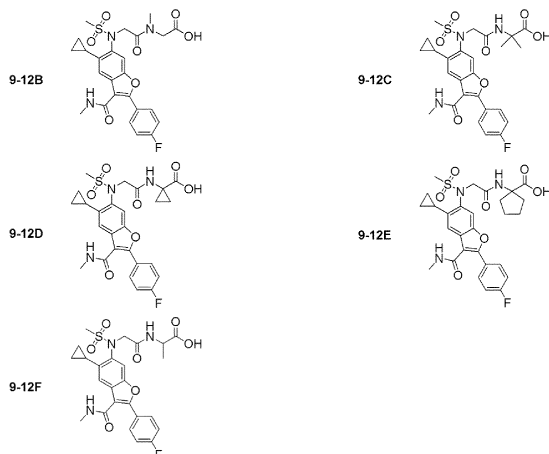
Соединение 9-11B (95 мг, 0,16 ммоль) использовали для получения соединения 9-12B (60 мг, 66%). MS (ESI): m/z 530.0 (M-1)⁻.

Соединение 9-11C (0,17 г, 0,32 ммоль) использовали для получения соединения 9-12C (0,12 г, 88%). MS (ESI): m/z 544.1 (M-1)⁻.

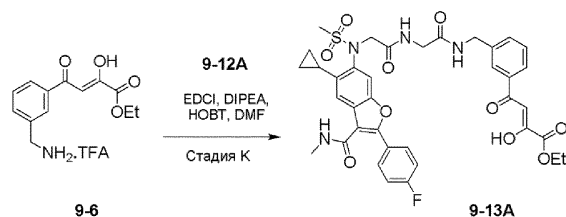
Соединение 9-11D (150 мг, 0,2 ммоль) использовали для получения соединения 9-12D (110 мг, 78%). MS (ESI): m/z 542.0 [M-1]⁻.

Соединение 9-11E (160 мг, 0,27 ммоль) использовали для получения соединения 9-12E (113 мг, 72%).

Соединение 9-11F (190 мг, 0,39 ммоль) использовали для получения соединения 9-12F (134 мг, 73%). MS (ESI): m/z 529.9 [M-1]⁻.



4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фтор-фенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-ниламино}ацетиламино)ацетиламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13A)



К перемешиваемому раствору соединения 9-6 (0,15 г, 0,43 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли EDCI (0,16 г, 0,61 ммоль), HOBT (0,043 г, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,45 ммоль) с последующим добавлением соединения 9-12A (0,12 г, 0,43 ммоль) при температуре 0°C, реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 25 мл), соевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 60% EtOAc/гексана для получения соединения 9-13A (0,23 г, неочищенное) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 749.6 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[3-({2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]-метансульфониламино}ацетил)метиламино}ацетиламино)метил}фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13B):

Соединение 9-12B (130 мг, 0,24 ммоль) использовали для получения соединения 9-13B (150 мг, неочищенное). MS (ESI): m/z 761.0 (M-1)⁻.

4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}ацетиламино)-2-метилпропиониламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13C):

Соединение 9-12C (0,13 г, 0,238 ммоль) использовали для получения соединения 9-13C (0,12 г, неочищенное). MS (ESI): m/z 775.2 (M+1)⁺.

4-[3-({[1-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}ацетиламино)циклопропанкарбонил]амино}метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13D):

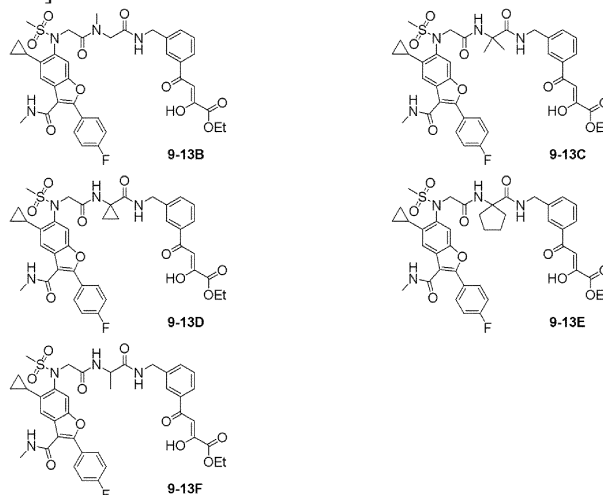
Соединение 9-12D (90 мг, 0,16 ммоль) использовали для получения соединения 9-13D (152 мг, 83%). MS (ESI): m/z 775.4 [M+1]⁺.

4-[3-({[1-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}ацетиламино)циклопентанкарбонил]амино}метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13E):

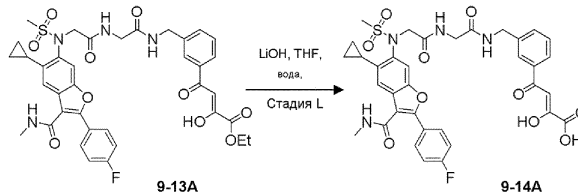
Соединение 9-12E (80 мг, 0,14 ммоль) использовали для получения соединения 9-13E (150 мг, 84%). MS (ESI): m/z 801.3 [M-1]⁻.

4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}ацетиламино)пропиониламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (9-13F):

Соединение 9-12F (120 мг, 0,23 ммоль) использовали для получения соединения 9-13F (164 мг, 94%). MS (ESI): m/z 761.3 [M-1]⁻.



4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}ацетиламино)ацетиламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14A).



К перемешиваемому раствору соединения 9-13A (0,1 г, 0,13 ммоль) в THF и воде (10 мл, 4:1) добавляли LiOH (0,01 г, 0,53 ммоль) при температуре 0°C, реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали на роторном испарителе, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (15 мл). Затем водный слой нейтрализовали с помощью 1 н HCl (10 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном и препаративной ВЭЖХ для получения соединения 9-14A (0,017 г, 0,02 ммоль, выход 17%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): m/z 718.8 (M-1)⁻.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}ацетил)метиламино]ацетиламино]метил}фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14B):

Соединение 9-13B (150 мг, 0,19 ммоль) использовали для получения соединения 9-14B (5 мг, 2,8%). MS (ESI): m/z 732.9 (M-1)⁻.

4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}ацетиламино)-2-метилпропиониламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14C):

Соединение 9-13C (0,13 г, 0,16 ммоль) использовали для получения соединения 9-14C (0,035 г, 36%). MS (ESI): m/z 749.2 (M+1)⁺.

4-[3-{[1-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}ацетиламино)циклопропанкарбонил]амино}метил}фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14D):

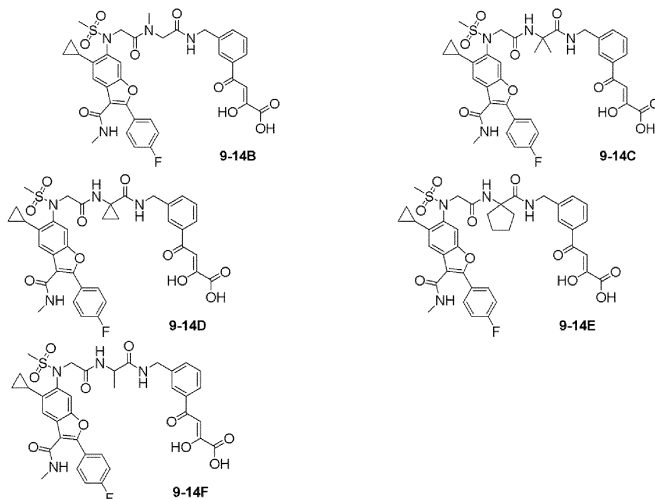
Соединение 9-13D (150 мг, 0,19 ммоль) использовали для получения соединения 9-14D (35 мг, 20%). MS (ESI): m/z 745.9 [M-1]⁻.

4-[3-{[1-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфо-
ниламино}ацетиламино)циклопентанкарбонил]амино}метил}фенил]-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14 E):

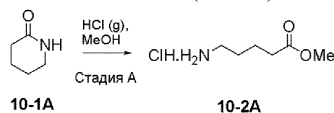
Соединение 9-13E (150 мг, 0,19 ммоль) использовали для получения соединения 9-14E (30 мг, 22%). MS (ESI): m/z 774.8 [M+1]⁺.

4-(3-{[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансуль-
фониламино}ацетиламино)пропиониламино]метил}фенил)-2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновая кислота (9-14F):

Соединение 9-13F (80 мг, 0,1 ммоль) использовали для получения соединения 9-14F (3 мг, 3,8%). MS (ESI): m/z 732.8 [M-1]⁻.

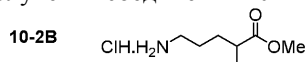


Пример 10. Гидрохлорид метил-5-аминопентаноата (10-2A)

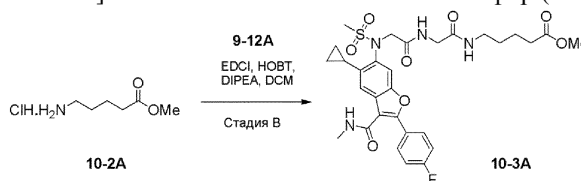


К перемешиваемому раствору пиперидин-2-ону 10-1A (500 мг, 5,05 ммоль) в MeOH (10 мл) пропускали газообразный HCl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь нагревали до температуры 55°C и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Реакционные растворители выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали диэтиловым эфиром для получения соединения 10-2A (608 мг, 129,57 ммоль, выход 72%) в виде беловатого твердого вещества.

Стадия А, приведенная выше, была адаптирована с использованием 3-метилпиперидин-2-она соединения 10-1B (250 мг, 2,2 ммоль) для получения соединения 10-2B (300 мг, 80%).



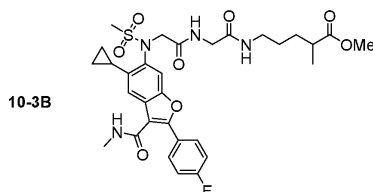
5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}ацетиламино)ацетиламино]пентановой кислоты метиловый эфир (10-3A).



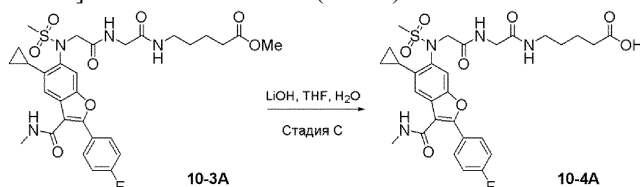
К раствору соединения 9-12A (125 мг, 0,24 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HOBT (48 мг, 0,36 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,84 ммоль) и EDCI·HCl (100 мг, 0,53 ммоль) при температуре 0°C. Через 15 мин добавляли соединение 10-2A (51 мг, 0,26 ммоль) при температуре 0°C и реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, смесь вливали в ледяную воду (10 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (25 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с помощью диоксида кремния (100-200) для получения соединения 10-3A (110 мг, выход 72%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 632.0 [M+1]⁺.

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}ацетиламино)ацетиламино]-2-метилпентановой кислоты метиловый эфир (10-3B).

Стадия В, приведенная выше, была адаптирована с использованием соединения 10-2B (27 мг, 0,17 ммоль) для получения соединения 10-3B (70 мг, 95,4%). MS (ESI): m/z 644.9 [M+1]⁺.



5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}ацетиламино)ацетиламино]пентановая кислота (10-4A).

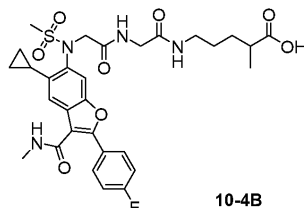


К перемешиваемому раствору соединения 10-3A (100 мг, 1,59 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (229 мг, 9,54 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC) растворители концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (10 мл). Водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (1 мл), а затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок пентаном для получения соединения 10-4A (22 мг, 0,035 ммоль 22,6% выход) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 616.8 [M+1]⁺.

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-

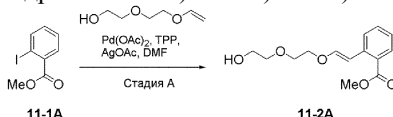
амино}ацетиламино)ацетиламино]-2-метилпентановая кислота (10-4В).

Стадия С выше была адаптирована с использованием соединения 10-3В (60 мг, 0,09 ммоль) для получения соединения 10-4В (45 мг, выход 78%). MS (ESI): m/z 629.5 $[M+1]^+$.



10-4В

Пример 11. (Е)-метил-2-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)винил)бензоат (11-2А).



11-1А

11-2А

К перемешиваемому раствору 2-(2-винилокси)этокс)этанола (2,03 г, 15,33 ммоль, Sigma-Aldrich) в DMF добавляли ацетат серебра при комнатной температуре. Через 5 мин к реакционной смеси добавляли соединение 11-1А (800 мг, 3,06 ммоль) и трифенилфосфин (80 мг, 0,30 ммоль), который затем дегазировали с помощью N_2 в течение 15 мин. Добавляли ацетат палладия (38,62 мг, 0,0575) и смесь нагревали до температуры 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии для получения соединения 11-3А (0,365 г, 1,37 ммоль, выход 45%) в виде коричневой густой жидкости. MS (ESI): m/z 267.17 $[M+1]^+$.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

3-Йодбензойной кислоты этиловый эфир 11-1В (800 мг, 2,89 ммоль) использовали для получения соединения 11-2В (700 мг, 86%). MS (ESI): m/z 281.28 $[M+1]^+$.

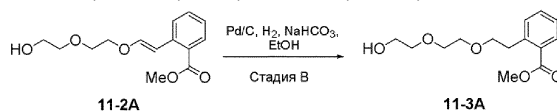
4-Йодбензойной кислоты метиловый эфир 11-1С (800 мг, 3,06 ммоль) использовали для получения соединения 11-2С (350 мг, 43%). MS (ESI): m/z 267.14 $[M+1]^+$.



11-2В

11-2С

Метил-2-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этил)бензоат (11-3А).



11-2А

11-3А

К перемешиваемому раствору соединения 11-2А (0,36 г, 1,37 ммоль) в этаноле добавляли палладиевую чернь (0,036 мг, 10 мас.%) при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода (баллон). После завершения реакции смесь фильтровали через слой целлита и промывали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографией для получения соединения 11-3А (0,32 г, 1,19 ммоль, выход 86%) в виде темно-коричневой густой жидкости. MS (ESI): m/z 269.22 $[M+1]^+$.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

Соединение 11-2В (700 мг, 2,5 ммоль) использовали для получения соединения 11-3В (563 мг, 80%). MS (ESI): m/z 283.19 $[M+1]^+$.

Соединение 11-2В (200 мг, 0,75 ммоль) использовали для получения соединения 11-3В (190 мг, 84%). MS (ESI): m/z 269.18 $[M+1]^+$.



11-3В

11-3С

2-{2-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокс)этокс]этил}бензойной кислоты метиловый эфир (11-4А).



11-3А

11-4А

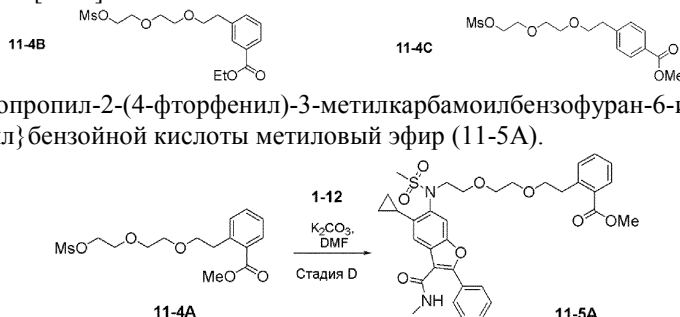
К перемешиваемому раствору соединения 11-3А (308 мг, 1,15 ммоль) в DCM добавляли триэтиламин (0,32 мл, 2,3 ммоль) при температуре 0°C. Через 5 мин к реакционной смеси при той же температуре добавляли мезилхлорид (0,13 мл, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью DCM. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали для получения неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хромато-

графии для получения соединения 11-4A (338 мг, 0,98 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI): m/z 347.26 $[M+1]^+$.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

Соединение 11-3B (415 мг, 1,47 ммоль) использовали для получения соединения 11-4B (420 мг, 84%).

Соединение 11-3C (190 мг, 0,71 ммоль) использовали для получения соединения 11-4C (230 мг, 93,8%). MS (ESI): m/z 347.1 $[M+1]^+$.



К перемешиваемому раствору соединения [1-12] (160 мг, 0,39 ммоль) в DMF добавляли карбонат калия (109 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин к реакционной смеси добавляли соединение 11-4A (165 мг, 0,47 ммоль), каталитическое количество TBAI и нагревали до температуры 70°C. Реакционную смесь выдерживали при температуре 70-75°C в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, смесь разбавляли ледяной водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии для получения соединения 11-5A (132 мг, 0,2 ммоль, выход 50,9%) в виде беловатого полутвердого вещества. MS (ESI): m/z 653.41 $[M+1]^+$.

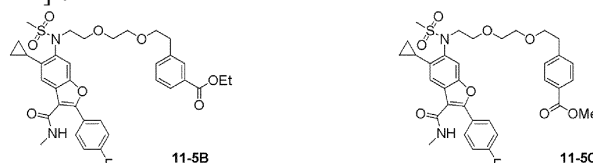
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этил}бензойной кислоты этиловый эфир (11-5B):

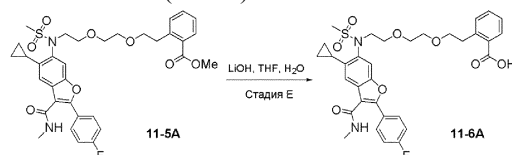
Соединение 11-4B (253 мг, 0,744 ммоль) использовали для получения соединения 11-5B (168 мг, 39%). MS (ESI): m/z 667.34 $[M+1]^+$.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этил}бензойной кислоты метиловый эфир (11-5C):

Соединение 11-4C (225 мг, 0,56 ммоль) использовали для получения соединения 11-5C (145 мг, 40%). MS (ESI): m/z 653.37 $[M+1]^+$.



2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этил}бензойная кислота (11-6A).



К перемешиваемому раствору соединения 11-5A (100 мг, 0,15 ммоль) в THF и воде (4 мл, 4:1) добавляли LiOH (21 мг, 0,9 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали на роторном испарителе. Неочищенный остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (2 × 20 мл). Водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (10 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывок диэтиловым эфиром и пентаном для получения соединения 11-6A (32 мг, 0,05 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): m/z 639.39 $[M+1]^+$.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

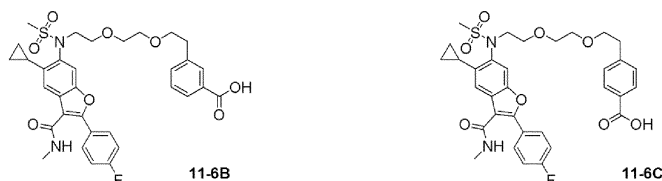
3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этил}бензойная кислота (11-6B):

Соединение 11-5B (60 мг, 0,09 ммоль) использовали для получения соединения 11-6B (17 мг, 29%).

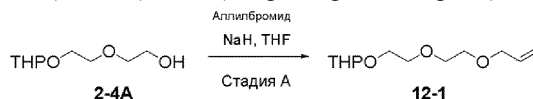
MS (ESI): m/z 639.3 $[M+1]^+$.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этил}бензойная кислота (11-6C):

Соединение 11-5C (100 мг, 0,15 ммоль) использовали для получения соединения 11-6C (25 мг, 25%). MS (ESI): m/z 639.3 $[M+1]^+$.

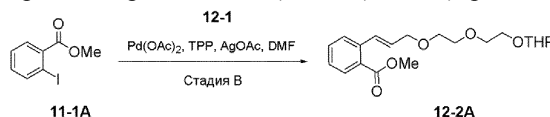


Пример 12. 2-(2-(2-(Аллилокси)этокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран (12-1).



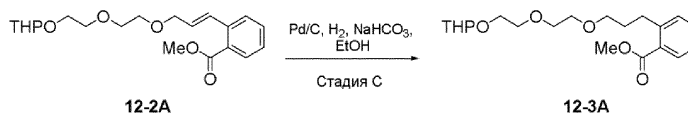
К перемешиваемой суспензии NaH в THF (80 мл) добавляли раствор соединения 2-4A (8 г, 42 ммоль) в THF (20 мл) при температуре 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли аллилбромид (5,6 г, 44 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Органический слой промывали водой (80 мл), солевым раствором (80 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 12-1 (9 г, 39 ммоль, выход 92%) в виде бледно-желтой жидкости.

(Е)-Метил-2-(3-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)этокси)проп-1-енил)бензоат (12-2A).



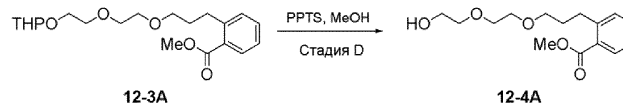
К перемешиваемому раствору метил-2-иодбензоата 11-1A (1 г, 3,8 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли соединение 12-1 (2,2 г, 11,4 ммоль), трифенилфосфин и ацетат серебра (639 мг, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин с аргонном, добавляли ацетат палладия (128 мг, 0,19 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целкита и тщательно промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc/птр. эфира для получения соединения 12-4A (300 мг, 0,82 ммоль, выход 23%) в виде желтой жидкости. MS (ESI): m/z 364.0 $(M+1)^+$.

Метил-2-(3-(2-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси)пропил)бензоат (12-3A).



К раствору соединения 12-2A (300 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (90 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита и промывали с помощью 10% MeOH-EtOAc. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении, получая соединение 12-3A (300 мг, 0,81 ммоль, количественный выход).

Метил-2-(3-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропил)бензоат (12-4A).



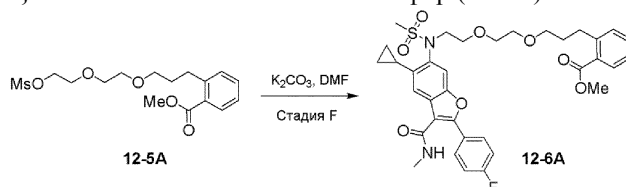
К раствору соединения 12-3A (300 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (41 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь отгоняли и разбавляли избытком (100 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии CombiFlash® (Teledyne Isco) (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 12-4A (160 мг, 0,56 ммоль, выход 69%). MS (ESI): m/z 305.2 $(M+23)^+$.

2-{3-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этокси]пропил}бензойной кислоты метиловый эфир (12-5A).



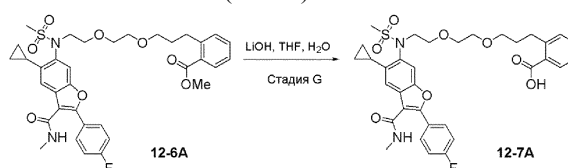
Метинсульфонилхлорид (0,07 мл, 0,85 ммоль) при температуре 0°C добавляли к раствору соединения 12-4A (160 мг, 410,56 ммоль) в DCM (5 мл) и триэтиламине (0,13 мл, 0,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (20 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 12-5A (130 мг, 0,34 ммоль, выход 61%) в виде желтой жидкости. MS (ESI): m/z 375.0 (M+1)⁺.

2-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]пропил}бензойной кислоты метиловый эфир (12-6A).



К раствору соединения 1-12 (116 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (120 мг, 0,86 ммоль), а затем соединение 12-7A (130 мг, 0,34 ммоль), каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией Combi-flash (30% EtOAc в гексане) для получения соединения 12-6A (129 мг, 0,19 ммоль, выход 69%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 666.7 (M+1)⁺.

2-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]пропил}бензойная кислота (12-7A).



К раствору соединения 12-6A (80 мг, 0,12 ммоль) в THF, MeOH и воде (4:1:1) добавляли LiOH (15 мг, 0,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали путем промывания пентаном для получения соединения 12-7A (25 мг, 0,038 ммоль, выход 32%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 653.4 (M+1)⁺.

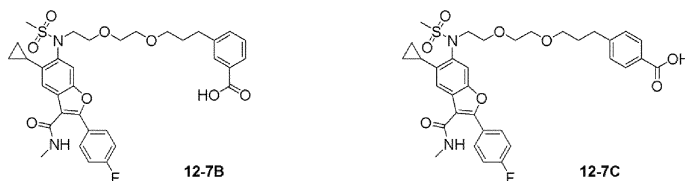
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

3-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]пропил}бензойная кислота (12-7B):

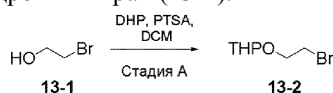
Этил-3-иодбензоат 11-1B заменяли на метил-2-иодбензоат 11-1A на стадии А с соответствующей модификацией последующих стадий для получения соединения 12-7B. MS (ESI): m/z 653.4 (M+1)⁺.

4-{3-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]пропил}бензойная кислота (12-7C):

Метил-4-иодбензоат 11-1C заменяли на метиловый эфир 2-йодбензоат 11-1A на стадии А с соответствующей модификацией последующих стадий для получения соединения 12-7C. MS (ESI): m/z 653.4 (M+1)⁺.



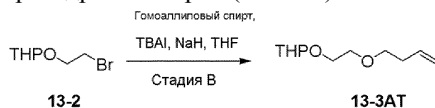
Пример 13. (2-Бромэтокси)тетрагидро-2H-пиран (13-2).



К раствору 2-бромэтанола 13-1 (5 г, 40 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли п-толуолсульфоновую

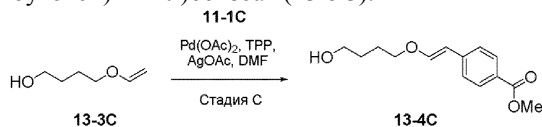
кислоту (760 мг, 4 ммоль), а затем дигидропиран (4,3 мл, 48 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), рассолом (10 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении при 25°C. Неочищенное соединение очищали с использованием хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в гексане) для получения соединения 13-2 (5 г, 24 ммоль, выход 60%) в виде бледно-желтой жидкости.

2-(2-(Бут-3-енилокси)этокси)тетрагидро-2H-пиран (13-3АТ).



К раствору NaH (885 мг, 24 ммоль) в THF (50 мл) добавляли соединение 13-2 (5 г, 24 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли гомоаллиловый спирт (1,9 мл, 22,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), рассолом (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в гексанах) для получения соединения 13-3АТ (1,5 г, 7,5 ммоль, выход 31%) в виде бледно-желтой жидкости.

(Е)-метил-4-(2-(4-гидроксипропокси)винил)бензоат (13-5С).



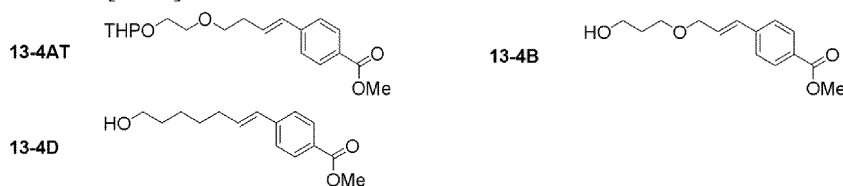
К раствору метилового эфира 4-йодбензойной кислоты соединения 11-1С (1,2 г, 4,5 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли 4-винилокси-бутан-1-ол соединения 13-3С (2,65 г, 22,9 ммоль, TCI), Ag(OAc)₂ (751 мг, 4,5 ммоль) и TPP (117 мг, 0,45 ммоль) и дегазировали в течение 15 мин с последующим добавлением Pd(OAc)₂ (100 мг, 0,14 ммоль) и снова дегазировали в течение 5 мин и перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (200 мл), солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством хроматографии на силикагеле (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 13-4С (520 мг, 2,08 ммоль, 43% выход) в виде коричневой густой жидкости. MS (ESI): m/z 251.2 [M+1]⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

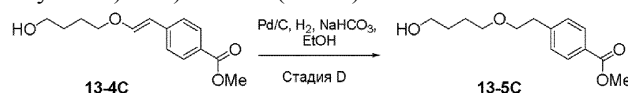
Соединение 13-3А (783 мг, 3 ммоль) использовали для получения соединения 13-4А (600 мг, 46%). MS (ESI): m/z 357.3 (M+1)⁺.

3-Аллилоксипропан-1-ол 13-3В (1,7 г, 14,65 ммоль) использовали для получения соединения 13-4В (300 мг, 39%). MS (ESI): m/z 251.2 [M+1]⁺.

Гепта-6-ен-1-ол 13-3Д (1 г, 8,77 ммоль) использовали для получения соединения 13-4Д (800 мг, 80%). MS (ESI): m/z=249.2 [M+H]⁺.



Метил-4-(2-(4-гидроксипропокси)этил)бензоат (13-5С).



К раствору соединения 13-4С (520 мг, 2,08 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 20% Pd(OH)₂/C (30 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита и промывали с помощью 10% MeOH-EtOAc. Фильтрат отгоняли при пониженном давлении, неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 13-5С (400 мг, 1,58 ммоль, выход 76%). MS (ESI): m/z 253.0 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

Соединение 13-4А (600 мг, 1,79 ммоль) использовали для получения соединения 13-5А (530 мг, 87%).

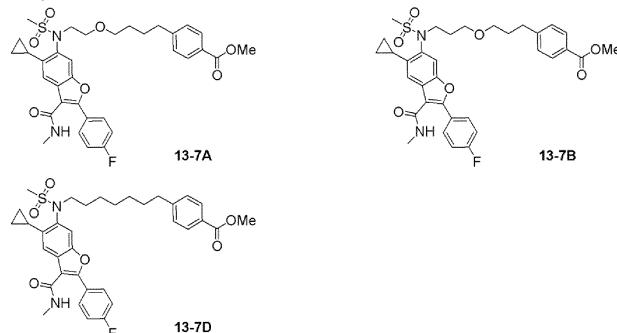
Соединение 13-4В (300 мг, 1,2 ммоль) использовали для получения соединения 13-5В (160 мг,

4-[3-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}пропокси)пропил]бензойной кислоты метиловый эфир (13-7B):

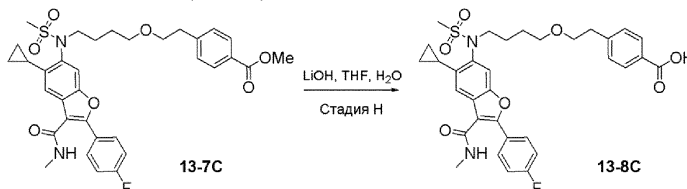
Соединение 13-6B (160 мг, 0,48 ммоль) использовали для получения соединения 13-7B (130 мг, 42%). MS (ESI): m/z 637.0 ($M+1$)⁺.

4-(7-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}гептил)бензойной кислоты метиловый эфир (13-7D):

Соединение 13-6D (195 мг, 0,62 ммоль) использовали для получения соединения 13-7D (110 мг, 28%). MS (ESI): m/z 635.6 ($M+1$)⁺.



4-(2-(4-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфо-намидо)бутокси)этил)бензойная кислота (13-8C).



К перемешиваемому раствору соединения 13-7C (100 мг, 0,157 ммоль) в THF, MeOH и воде (4:1:1, 6 мл) добавляли LiOH (19 мг, 0,785 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью промывок DCM и пентаном для получения соединения 13-8C (40 мг, 0,064 ммоль, выход 41%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 621.5 ($M-1$)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

4-[4-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)бутил]бензойная кислота (13-8A):

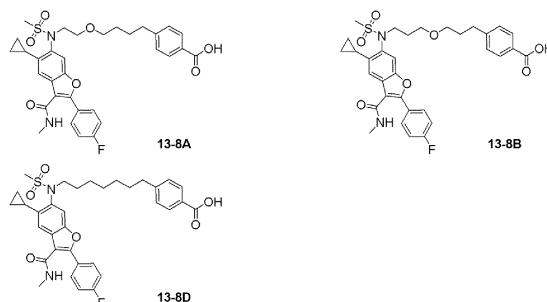
Соединение 13-7A (50 мг, 0,07 ммоль) использовали для получения соединения 13-8A (16 мг, 35%). MS (ESI): m/z 623.3 ($M+1$)⁺.

4-[3-(3-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}пропокси)пропил]бензойная кислота (13-8B):

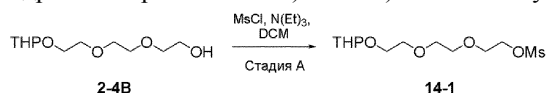
Соединение 13-7B (90 мг, 0,14 ммоль) использовали для получения соединения 13-8B (40 мг, 45%). MS (ESI): m/z 623.1 ($M+1$)⁺.

4-(7-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}гептил)бензойная кислота (13-8D):

Соединение 13-7D (60 мг, 0,09 ммоль) использовали для получения соединения 13-8D (27 мг, 46%). MS (ESI): m/z 621.3 ($M+1$)⁺.

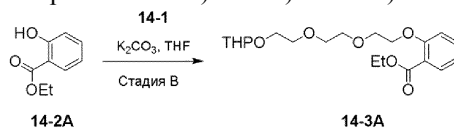


Пример 14. 2-(2-(2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-этокси)-этил)метансульфонат (14-1).



Метансульфонилхлорид (1,1 мл, 13,88 ммоль) добавляли к раствору соединения 2-4В (2,5 г, 10,68 ммоль) в THF (22 мл) и триэтиламин (3 мл, 21,36 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (150 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на колонках силикагеля 100-200 (3% MeOH в DCM) для получения соединения 14-1 (3 г, 9,61 ммоль, выход 91%) в виде бледно-желтоватой маслянистой жидкости.

Этил-2-(2-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)метокси)метокси)бензоат (14-3А).

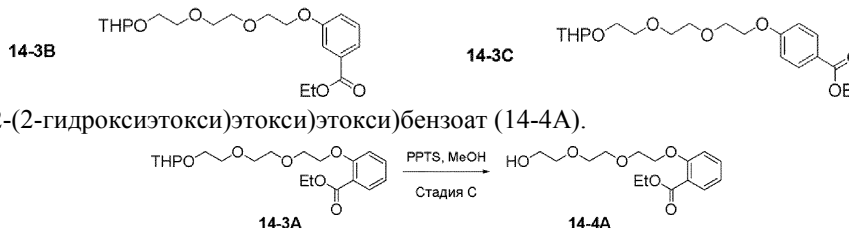


К раствору соединения 14-1 (800 мг, 2,56 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (353 мг, 2,56 ммоль), а затем этил-2-гидроксibenзоат 14-2А (553 мг, 3,33 ммоль) и перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 14-4А (700 мг, 1,83 ммоль, выход 71%). MS (ESI): m/z 382.73 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

Этил-3-гидроксibenзоат 14-2В (553 мг, 3,33 ммоль) использовали для получения соединения 14-3В (700 мг, 73%). MS (ESI): m/z 399.8 (M+18)⁺.

Этил-4-гидроксibenзоат 14-2С (553 мг, 3,33 ммоль) использовали для получения соединения 14-3С (800 мг, 81%). MS (ESI): m/z 405.4 (M+23)⁺.



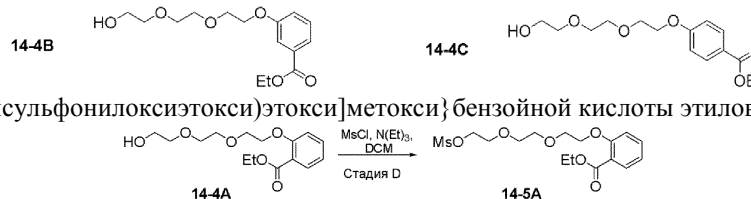
Этил-2-(2-(2-(2-гидроксиэтокс)этокс)этокс)бензоат (14-4А).

К перемешиваемому раствору соединения 14-3А (700 мг, 1,83 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (353 мг, 2,56 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 50 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 14-4А (400 мг, 1,34 ммоль, выход 74%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. MS (ESI): m/z 252.9 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

Соединение 14-3В (720 мг, 1,83 ммоль) использовали для получения соединения 14-4В (450 мг, 80%). MS (ESI): m/z 252.9 (M+1)⁺.

Соединение 14-3С (800 мг, 2,09 ммоль) использовали для получения соединения 14-4С (520 мг, 83%). MS (ESI): m/z 252.9 (M+1)⁺.



2-{2-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокс)этокс]метокси}бензойной кислоты этиловый эфир (14-5А).

Метансульфонилхлорид (229 мг, 2,01 ммоль) при температуре 0°C добавляли к раствору соединения 14-4А (400 мг, 1,34 ммоль) в DCM (6 мл) и триэтиламин (339 мг, 3,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл), промывали водой (50 мл), затем соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 (50% EtOAc в гексане) для получения соединения 14-5А (440 мг, 1,17 ммоль, выход 87%) в виде бледно-коричневой смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 377.3 (M+1)⁺.

Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

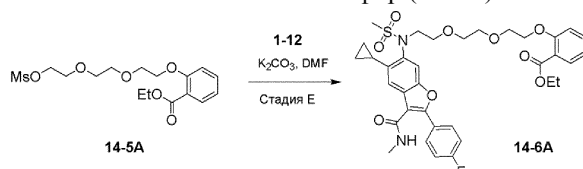
Соединение 14-4В (300 мг, 1 ммоль) использовали для получения соединения 14-5В (280 мг, 74%).

MS (ESI): m/z 376.7 ($M+1$)⁺.

Соединение 14-4C (300 мг, 1 ммоль) использовали для получения соединения 14-5C (305 мг, 80%). MS (ESI): m/z 376.7 ($M+1$)⁺.



2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойной кислоты этиловый эфир (14-6A).



К раствору соединения 1-12 (250 мг, 0,62 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (257 мг, 1,86 ммоль), а затем соединение 14-5A (280 мг, 0,74 ммоль), каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексане) для получения соединения 14-6A (200 мг, 0,29 ммоль, выход 47%). MS (ESI): m/z 681.5 ($M-1$)⁻.

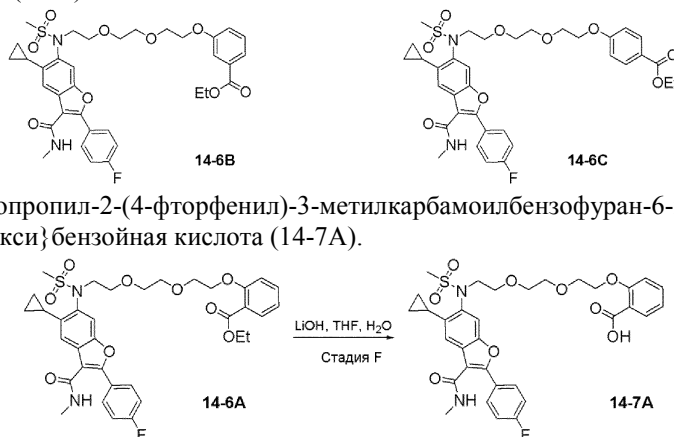
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойной кислоты этиловый эфир (14-6C):

Соединение 14-5B (280 мг, 0,74 ммоль) использовали для получения соединения 14-6B (150 мг, 29%). MS (ESI): m/z 682.7 ($M+1$)⁺.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойной кислоты этиловый эфир (14-6C):

Соединение 14-5C (280 мг, 0,74 ммоль) использовали для получения соединения 14-6C (180 мг, 35%). MS (ESI): m/z 683.3 ($M+1$)⁺.



2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойная кислота (14-7A).

К раствору соединения 14-6A (50 мг, 0,073 ммоль) в THF и воде (4:1, 4 мл) добавляли LiOH (8 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 14-7A (20 мг, 0,030 ммоль, выход 41%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 655.5 ($M+1$)⁺.

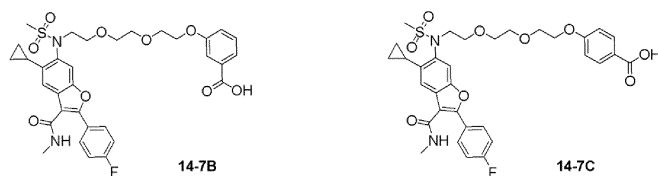
Указанная процедура была адаптирована для получения следующих соединений:

3-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойная кислота (14-7B):

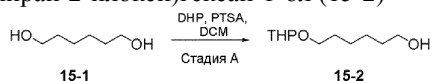
Соединение 14-6B (75 мг, 0,11 ммоль) использовали для получения соединения 14-7B (20 мг, 27%). MS (ESI): m/z 654.8 ($M+1$)⁺.

4-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}бензойная кислота (14-7C):

Соединение 14-6C (100 мг, 0,14 ммоль) использовали для получения соединения 14-7C (30 мг, 31%). MS (ESI): m/z 655.3 ($M+1$)⁺.

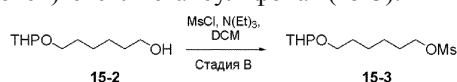


Пример 15. 6-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гексан-1-ол (15-2)



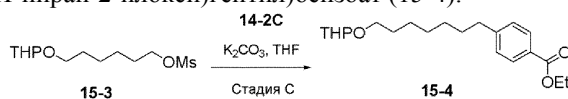
К перемешиваемому раствору соединения 15-1 (4 г, 33,8 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли дигидропиран (2,78 мл, 30,5 ммоль) и PPTS (1,2 г, 6,8 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре для 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 250 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH DCM для получения соединения 15-2 (2 г, 9,9 ммоль, 30% выход) в виде бесцветной густой жидкости.

6-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гексилметансульфонат (15-3).



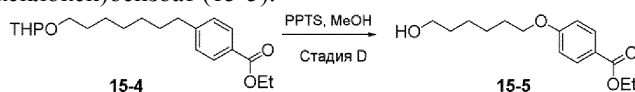
Метинсульфонилхлорид (0,8 г, 3,96 ммоль) добавляли к раствору соединения 15-2 (0,33 мл, 4,4 ммоль) в DCM (10 мл) и триэтиламин (1,15 мл, 8,6 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 15-3 (850 мг, 3,04 ммоль, выход 78%) в виде бесцветной густой жидкости.

Этил-4-(7-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)гептил)бензоат (15-4).



К перемешиваемому раствору соединения 14-2C (4 00 мг, 2,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (332,5 мг, 2,65 ммоль), соединение 15-3 (742 мг, 2,65 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь продолжали перемешивать при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc/гексана для получения соединения 15-4 (600 мг, 1,72 ммоль, выход 71%) в виде светло-розового твердого вещества. MS (ESI): m/z 373.47 [M+23]⁺.

Этил-4-(6-гидроксигексил)бензоат (15-5).



К перемешиваемому раствору соединения 15-4 (570 г, 1,63 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (91 мг, 0,33 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% смеси ацетон: DCM для получения соединения 15-5 (348 мг, 1,31 ммоль, выход 80%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 266.97 [M+1]⁺.

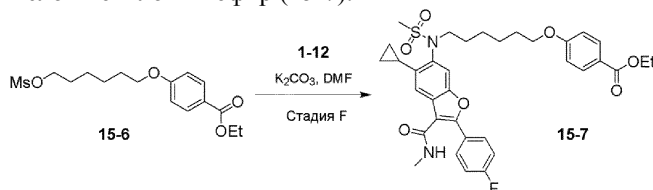
Этил-4-(6-(метилсульфонилокси)гексил)бензоат (15-6).



Метансульфонилхлорид (0,12 мл, 1,56 ммоль) добавляли к раствору соединения 15-5 (345 мг, 1,29 ммоль) в DCM (10 мл) и триэтиламин (0,4 мл, 3,1 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной

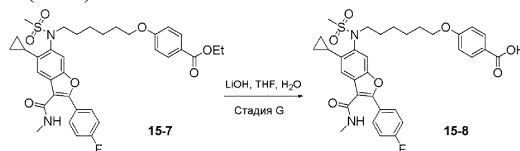
флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 15-6 (385 мг, 1,12 ммоль, выход 86,8%) в виде бесцветной густой жидкости. MS (ESI): m/z 344.7 $[M+1]^+$.

4-(6-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}гексилокси)бензойной кислоты этиловый эфир (15-7).



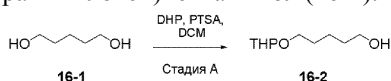
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (250 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (257 мг, 1,86 ммоль), а затем соединение [15-6] (256 мг, 0,74 ммоль), каталитическое количество тетра-бутиламмониййодида при температуре 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (2 × 50 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH: DCM для получения соединения 15-7 (252 мг, 0,39 ммоль, выход 60%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 651.4 $[M+1]^+$.

4-(6-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}гексилокси)бензойная кислота (15-8).



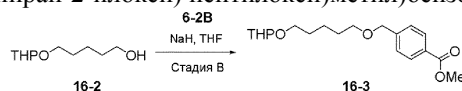
К перемешиваемому раствору соединения 15-7 (80 мг, 0,12 ммоль) в THF и воде (4 мл, 4:1) добавляли LiOH (17,7 мг, 0,73 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали на ротаторном испарителе, остаток экстрагировали с помощью эфира (25 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (2 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 15-8 (18 мг, 0,03 ммоль, выход 24%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 622.74 $[M+H]^+$.

Пример 16. 5-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пентан-1-ол (16-2).



К перемешиваемому раствору соединения 16-1 (20 г, 192 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли дигидропиран (14 г, 163,4 ммоль) и *p*-толуолсульфонат пиридина (3,6 г, 19,2 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 350 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH/DCM для получения соединения 16-2 (5,6 г, 30 ммоль, 15% выход) в виде бесцветной густой жидкости.

Метил-4-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси) пентилокси)метил)бензоат (16-3).



К раствору NaH (536 мг, 22,3 ммоль) в THF (40 мл) добавляли соединение 16-2 (2,8 г, 14,89 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли метил-4-(бромметил)бензоат 6-2В (3,58 г, 15,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15% EtOAc в гексане) для получения соединения 16-3 (1 г, 2,97 ммоль, выход 20%). MS (ESI): m/z 359.3 $[M+23]^+$.

Метил-4-((5-гидроксипентилокси)метил)бензоат (16-4).

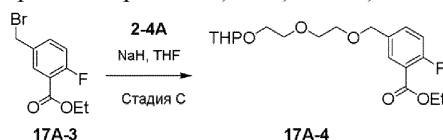
К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-метилбензойной кислоты соединения 17A-1 (2 г, 12,9 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли H_2SO_4 (0,1 мл, каталитическое количество) при температуре 0°C и реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и к остатку добавляли ледяную воду (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 200 мл), соевым раствором (150 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 15% EtOAc/гексана для получения соединения 17A-2 (2,2 г, 12,08 ммоль, выход 95%) в виде бесцветной густой жидкости. $\text{MS}=183.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Этил-5-(бромметил)-2-фторбензоат (17-3A).



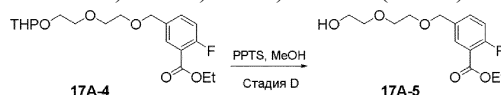
К перемешиваемому раствору соединения 17-2A (2,2 г, 12,09 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли NBS (2,32 г, 13,1 ммоль) и AIBN (198 мг, 1,21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Растворитель реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток промывали толуолом (100 мл), а осадок фильтровали (NBS). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 17-3A (2,51 г, 19,61 ммоль, выход 81%) в виде бесцветной жидкости.

Этил-2-фтор-5-((2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)метил)бензоат (17A-4).



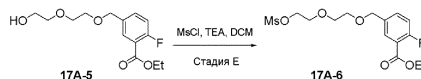
К перемешиваемому раствору соединения 2-4A (656 мг, 3,40 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (165 мг, 3,40 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение 17A-3 (1,0 г, 3,8 ммоль) в THF (10 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc/гексана для получения соединения 17A-4 (270 мг, 0,729 ммоль, выход 8,9%) в виде густой желтой жидкости. $\text{MS}=283.1$ $[\text{M}-\text{THP}]^+$.

Этил-2-фтор-5-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)бензоат (17A-5).



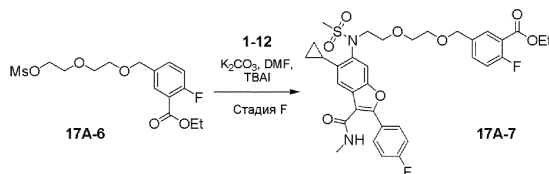
К перемешиваемому раствору соединения 17A-4 (270 мг, 0,72 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли PPTS (37 мг, 0,014 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали для получения соединения 17A-5 (190 мг, 0,61 ммоль, выход 91%) в виде коричневая смолистой жидкости. $\text{MS}=283.09$ $[\text{M}-1]^-$.

2-Фтор-5-[2-(2-метансульфонилоксиэтокси)этоксиметил]бензойной кислоты этиловый эфир (17A-6).



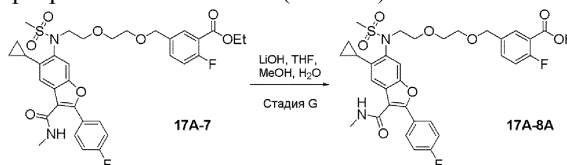
Метансульфонилхлорид (0,06 мл, 0,79 ммоль) добавляли к раствору соединения 17A-5 (190 мг, 0,61 ммоль) в DCM (5 мл) и триэтиламине (0,28 мл, 1,91 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 50 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 25% EtOAc в гексане для получения соединения 17A-6 (108 мг, 0,32 ммоль, 44,8% выход) в виде бесцветной смолистой жидкости. $\text{MS}=382.09$ $[\text{M}+18]^+$.

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-фторбензойной кислоты этиловый эфир (17A-7).



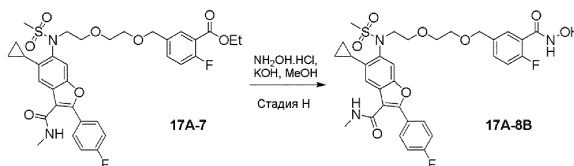
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (100 мг, 0,24 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (103 мг, 0,74 ммоль), а затем соединение 17A-6 (108 мг, 0,29 ммоль) и каталитическое количество TBAI при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (2 × 40 мл), солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 25% EtOAc: петр. эфира для получения соединения 17A-7 (59 мг, 0,088 ммоль, выход 35,2%) в виде беловатого твердого вещества. IMC=670,9 [M+1]⁺.

5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-фторбензойная кислота (17A-8A).



К перемешиваемому раствору соединения 17A-7 (50 мг, 0,07 ммоль) в THF и воде (3 мл, 1:1) добавляли LiOH (18 мг, 0,74 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (50 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток промывали эфиром пентена для получения соединения 17A-8A (14,2 мг, выход 30,1%) в виде беловатого твердого вещества. MS=641,29 [M-1]⁻.

5-Циклопропил-6-({2-[2-(4-фтор-3-гидрокарбамоилбензилокси)этокси]этил}метансульфонил-амино)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (17A-8B).



К перемешиваемому раствору гидрохлорид гидроксилamina (1 г, 14,34 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли KOH (1,2 г, 21,51 ммоль) в MeOH при температуре 0°C. 1 мл этого раствора добавляли к раствору соединения 17A-7 (50 мг, 0,07 ммоль) в MeOH при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли воду и раствор нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 17A-8B (5 мг, выход 10%) в виде коричневого твердого вещества. IMS=658,2 [M+1]⁺.

Пример 17B. Метил-2-метокси-5-метилбензоат (17B-2).

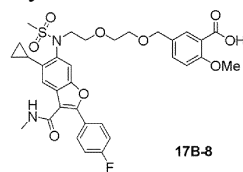


К перемешиваемому раствору 2-гидрокси-5-метилбензойной кислоты 17B-1 (3 г, 19,73 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K₂CO₃ (8,2 г, 59,21 ммоль) и метилиодид (2,7 мл, 43,41 ммоль) при температуре 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 200 мл), солевым раствором (150 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 15% EtOAc/гексана для получения соединения 17B-2 (3,4 г, 18,88 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной густой жидкости. MS (ESI): m/z 181,1 (M+1)⁺.

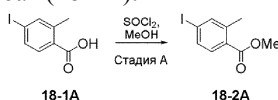
5-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-метоксибензойная кислота (17B-8):

Начиная с соединения 17B-2, замещенного соединением 17A-2 на стадии В, процедура, приведен-

ная в примере 17A, была адаптирована для получения соединения 17B-8. MS (ESI): m/z 654.8 ($M+1$)⁺.

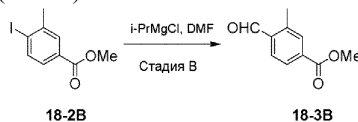


Пример 18. Метил-4-иод-2-метилбензоат (18-2A).



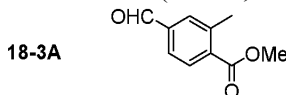
К раствору 4-йод-2-метилбензойной кислоты соединения 18-1A (2 г, 7,62 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли тионилхлорид (1,5 мл, 10,87 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь отгоняли и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (100 мл), раствором NaHCO₃ (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексане) для получения соединения 18-2A (1,8 г, 6,55 ммоль, выход 85,7%) в виде коричневой маслянистой жидкости.

Метил-4-формил-3-метилбензоат (18-3B).

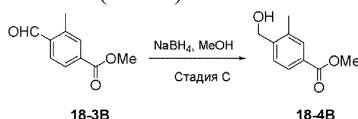


К перемешиваемому раствору соединения 18-2B (3,2 г, 11,5 ммоль, TCI) в THF обрабатывали изопропилмагнийхлоридом (i-PrMgCl) в THF (22,8 мл 2,0 М в THF, 46 ммоль) при температуре -15°C. После 2 ч перемешивания при той же температуре добавляли сухой DMF (4,3 мл, 57,5 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до 23°C в течение 1 ч. После израсходования исходного материала (что определялось с помощью TLC) реакционную смесь нейтрализовали с помощью водного 1 М HCl (60 мл), затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% EtOAc в гексане для получения соединения 18-3B (1,4 г, 7,8 ммоль, выход 70%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 179.2 ($M+1$)⁺.

Стадия В, описанная выше, была адаптирована с использованием метил-4-йод-2-метилбензоата (18-2A) (1,8 г, 6,52 ммоль) для получения соединения 18-3A (906 мг, 78%).

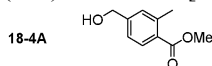


Метил-4-(гидроксиметил)-3-метилбензоат (18-4B).

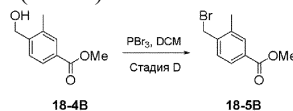


К перемешиваемому раствору соединения 18-3B (1,4 г, 7,8 ммоль) в MeOH добавляли NaBH₄ (0,29 г, 7,8 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После израсходования исходного материала (TLC) реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором хлорида аммония, затем MeOH отгоняли и водную фазу подвергали экстрагированию с помощью EtOAc, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 18-4B (1,2 г, 6,6 ммоль, выход 84%) в виде бесцветной жидкости. MS (ESI): m/z 181.0 ($M+1$)⁺.

Стадия С выше была адаптирована с использованием соединения 18-3A (900 мг, 5,0 ммоль) для получения соединения 18-4A (801 мг, 88%). MS (ESI): m/z 81.17 [$M+1$]⁺.



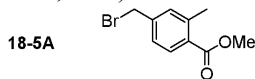
Метил-4-(бромметил)-3-метилбензоат (18-5B).



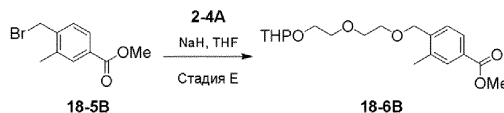
К перемешиваемому раствору соединения 18-4B (1,2 г, 6,6 ммоль) в DCM добавляли трибромид фосфора (0,64 мл, 6,6 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение

ние 30 мин. После израсходования исходного материала (что определялось с помощью TLC) реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и подвергали экстрагированию с помощью DCM. Органическую фазу сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 5% EtOAc в гексане для получения соединения 18-5B (0,95 г, 3,9 ммоль, выход 59%) в виде бесцветного полутвердого вещества.

Стадия D, описанная выше, была адаптирована с использованием соединения 18-4A (1,42 г, 7,88 ммоль) для получения соединения 18-5A (920 мг, 48%).

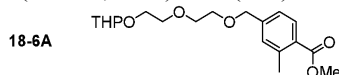


Метил-3-метил-4-((2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)метокси)метил)бензоат (18-6B).

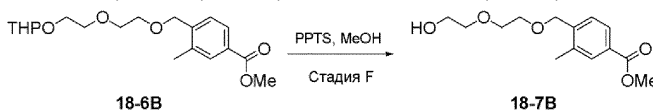


К перемешиваемому раствору соединения 2-4A (0,745 г, 3,9 ммоль) в THF (20 мл) добавляли порционно NaH (102 мг, 4,29 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор соединения 18-5B (950 мг, 3,9 ммоль) в THF (10 мл) при той же температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором хлорида аммония и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 18-6B (500 мг, 1,42 ммоль, выход 36%) в виде бледно-желтой жидкости. MS (ESI): m/z 269.0 ($\text{M}-\text{THP}+1$)⁺.

Стадия E, описанная выше, была адаптирована с использованием соединения [18-5A (650 мг, 3,81 ммоль)] для получения соединения [18-6A (602 мг, 44%)]. MS (ESI): m/z 370.39 [$\text{M}+18$]⁺.

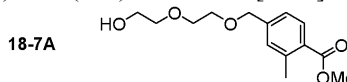


Метил-4-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)-3-метилбензоат (18-7B).



К раствору соединения 18-6B (500 мг, 1,42 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли PPTS (35,6 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли с помощью избытка EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния), используя 30% EtOAc в гексане для получения соединения 18-7B (270 мг, 1,0 ммоль, выход 71%) в виде желтоватой жидкости. MS (ESI): m/z 269.0 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадия F выше была адаптирована с использованием соединения 18-6A (600 мг, 1,7 ммоль) для получения соединения 18-7A (252 мг, 57%). MS (ESI): m/z 269.2 [$\text{M}+1$]⁺.



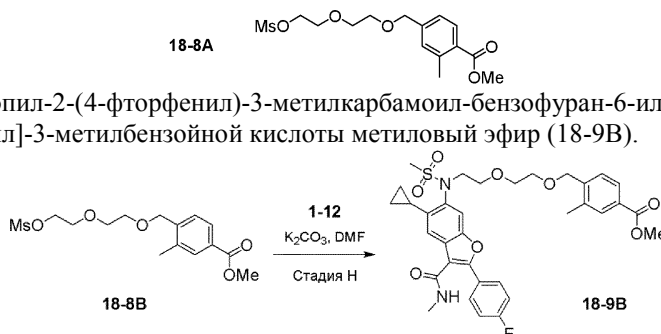
4-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этоксиметил]-3-метилбензойной кислоты (18-8B).



К перемешиваемому раствору соединения 18-7B (0,270 г, 1,01 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,41 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,097 мл, 1,2 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл) и промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 25% EtOAc в гексане для получения соединения 18-8B (250 мг, 0,72 ммоль, выход 71%) в виде бесцветной жидкости. IMC (ESI): m/z 347,0 ($\text{M}+1$)⁺.

Стадия G была адаптирована с использованием соединения 18-7A (260 мг, 0,9 ммоль) для получения соединения 18-8 A (270 мг, 80,4%). MS (ESI): m/z 347.1 [$\text{M}+1$]⁺.

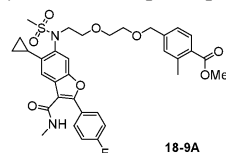
4-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-3-метилбензойной кислоты метиловый эфир (18-9B).



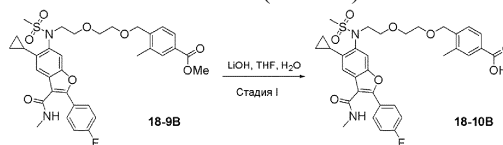
К раствору соединения 1-12 (252 мг, 0,62 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (260 мг, 1,88 ммоль), а затем соединение 18-8B (250 мг, 0,72 ммоль), каталитическое количество TBAI и затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 18-9B 210 мг, 0,32 ммоль, выход 51%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 653.3 (M+1)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-метилбензойной кислоты метиловый эфир (18-9A):

Стадия H была адаптирована с использованием соединения 18-8A (225 мг, 1,55 ммоль) для получения соединения 18-9A (184 мг, 50%). MS (ESI): m/z 653.2 [M+1]⁺.



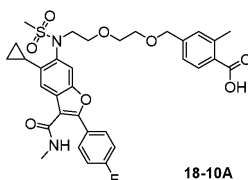
4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-3-метилбензойная кислота (18-10B).



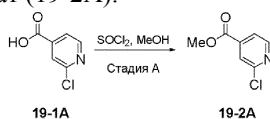
К раствору соединения 18-9B (100 мг, 0,15 ммоль) в THF и воде (4:1, 6 мл) добавляли LiOH·H₂O (22 мг, 0,91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что было определено с помощью TLC, реакцию смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH в DCM, затем промывали с помощью DCM и пентана, получая соединение 18-10B (45 мг, 0,07 ммоль, выход 46%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 639.0 (M+1)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-метилбензойная кислота (18-10A):

Этот способ был адаптирован с использованием соединения 18-9A (100 мг, 0,1 ммоль) для получения соединения 18-10A (37 мг, 38%). MS (ESI): m/z 639.3 [M+1]⁺.



Пример 19. Метил-2-хлоризоникотинат (19-2A).

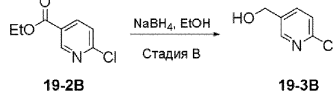


К раствору 2-хлоризоникотиновой кислоты соединения 19-1A (5 г, 31,8 ммоль) в MeOH (50 мл) порционно добавляли SOCl₂ (2,7 мл, 38,2 ммоль) при температуре 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Реакцию нейтрализовали насыщенным карбонатом натрия и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой

(50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15% EtOAc в гексанах) для получения соединения 19-2A (4,4 г, 25,7 ммоль, выход 81%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 172.1 ($M+1$)⁺.

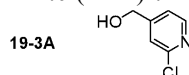
Стадия А была адаптирована с использованием 6-хлорникотиновой кислоты для получения соединения 19-2В.

(6-Хлорпиридин-3-ил)метанол (19-3В).

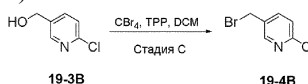


К раствору соединения 19-2В (500 мг, 2,693 ммоль) в MeOH (5 мл) порционно добавляли боргидрид натрия (153 мг, 4,04 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию нейтрализовали насыщенным хлоридом аммония и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в гексане) для получения соединения 19-3В (230 мг, 1,60 ммоль, выход 59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): m/z 144.0 ($M+1$)⁺.

Стадия В была адаптирована с использованием соединения 19-2A (1 г, 5,8 ммоль) для получения соединения 19-3A (800 мг, 95%). MS (ESI): m/z 144.0 ($M+1$)⁺.

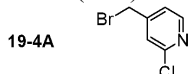


5-(Бромметил)-2-хлорпиридин (19-4В).

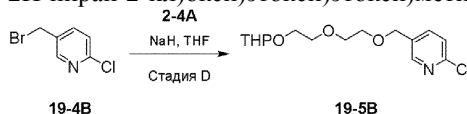


К раствору соединения 19-3В (115 мг, 0,804 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли тетрабромид углерода (320 мг, 0,965 ммоль), трифенилфосфин (210 мг, 0,965 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (20 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8% EtOAc в гексане) для получения соединения 19-4В (100 мг, 0,48 ммоль, выход 60%). IMC (ESI): m/z 206,0 ($M-1$)⁺.

Стадия С была адаптирована с использованием соединения 19-3A (800 мг, 5,5 ммоль) для получения соединения 19-4A (600 мг, 52%). MS (ESI): m/z 206.1 ($M-1$)⁺.

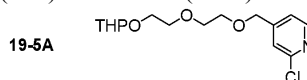


2-(Хлор-5-((2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)метил)пиридин) (19-5В).

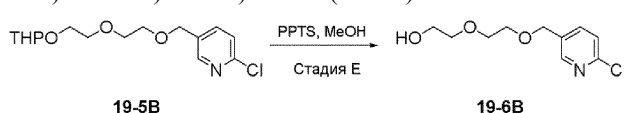


К раствору соединения 2-4A (77 мг, 0,40 ммоль) в THF (2 мл) порционно добавляли NaNH (12 мг, 0,48 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор соединения 19-4В в THF (100 мг, 0,40 ммоль, 1 мл) при той же температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию нейтрализовали насыщенным хлоридом аммония и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (35% EtOAc в гексане) для получения соединения 19-5В (70 мг, 0,22 ммоль, выход 55%) в виде коричневатой смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 316.3 ($M+1$)⁺.

Стадия D была адаптирована с использованием соединения 19-4A (600 мг, 2,9 ммоль) для получения соединения 19-5A (300 мг, 30%). MS (ESI): m/z 316.3 ($M+1$)⁺.

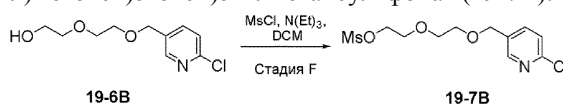
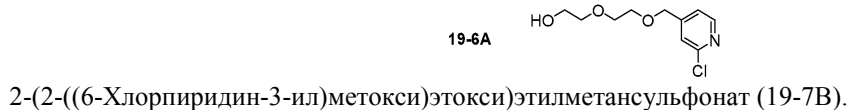


2-(2-((6-Хлорпиридин-3-ил)метокси)этокси)этанол (19-6В).



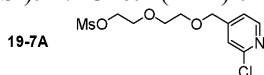
К раствору соединения 19-5B (70 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли PPTS (11 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли избытком EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл), солевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексане) для получения соединения 19-6B (40 мг, 0,173 ммоль, выход 78%) в виде коричневатой смолистой жидкости. Подтверждено с помощью ¹H NMR.

Стадия E была адаптирована с использованием соединения 19-5A (300 мг, 0,95 ммоль) для получения соединения 19-6A (100 мг, 45%). MS (ESI): m/z 232.1 (M+1)⁺.

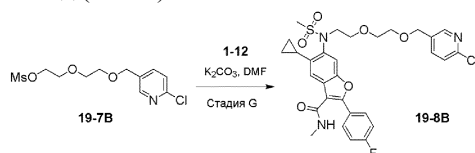


Метансульфонилхлорид (29 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору соединения 19-6B (40 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1 мл) и триэтиламин (43 мг, 0,4329 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (10 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, а органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 19-7B (36 мг, 0,116 ммоль, выход 67%) в виде коричневатой маслянистой жидкости. MS (ESI): m/z 310.18 (M+1)⁺.

Стадия F была адаптирована с использованием соединения 19-6A (100 мг, 0,43 ммоль) для получения соединения 19-7A (100 мг, 76%). MS (ESI): m/z 310.1 (M+1)⁺.



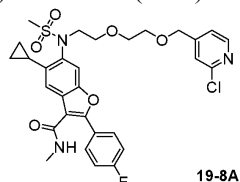
2-(2-((6-Хлорпиридин-3-ил)метокси)этокси)этилметилсульфонамидо-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (19-8B).



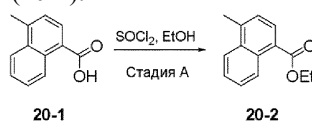
К раствору соединения 1-12 (39 мг, 0,097 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (40 мг, 0,291 ммоль) с последующим добавлением соединения 19-7B (36 мг, 0,11 ммоль), каталитического количества TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл), солевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 19-8B (25 мг, 0,04 ммоль, выход 34%). MS (ESI): m/z 616.4 (M+1)⁺.

6-(2-[2-(2-Хлорпиридин-4-ил-метокси)этокси]этил)метансульфонамино-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (19-8A).

Стадия G была адаптирована с использованием соединения 19-7A (100 мг, 0,32 ммоль) для получения соединения 19-8A (39 мг, 17%). MS (ESI): m/z 616.2 (M+1)⁺.



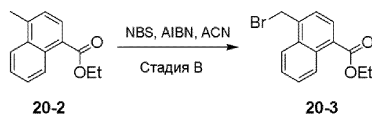
Пример 20. Этил-4-метил-1-нафтоат (20-2).



К раствору соединения 20-1 (5 г, 26,9 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли тионилхлорид (4,8 г, 40,32 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), раствором NaHCO₃ (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

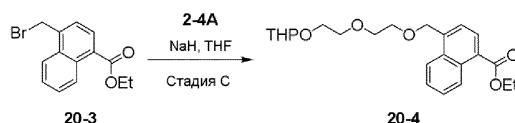
нии. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексанах) для получения соединения 20-2 (5 г, 23,63 ммоль, выход 87%) в виде коричневой маслянистой жидкости. MS (ESI): m/z 215.1 (M+1)⁺.

Этил-4-(бромметил)-1-нафтоат (20-3).



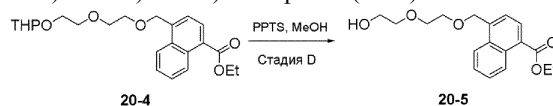
К раствору соединения 20-2 (1 г, 4,67 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли N-бромсукцинимид (744 мг, 4,20 ммоль), азоизобутиронитрил (76 мг, 0,46 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3% EtOAc в гексанах) для получения соединения 20-3 (600 мг, 2,05 ммоль, выход 44%). MS (ESI): m/z 293.1 (M+1)⁺.

Этил-4-((2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)этокси)метил)-1-нафтоат (20-4).



К раствору соединения 2-4A (800 мг, 4,21 ммоль) в ТГФ (20 мл) порционно добавляли NaH (121 мг, 5,05 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли раствор соединения 20-3 (1,47 г, 5,05 ммоль) в THF (10 мл) при той же температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным хлоридом аммония и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в гексанах) для получения соединения 20-4 (600 мг, 1,49 ммоль, выход 35%) в виде бледно-зеленой смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 420.4 (M+18)⁺.

Этил-4-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)-1-нафтоат (20-5).



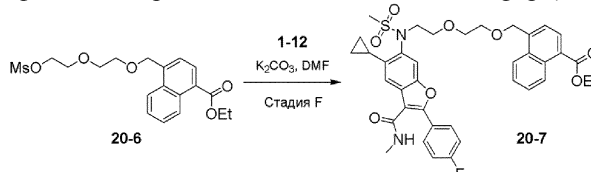
К раствору соединения 20-4 (600 мг, 1,49 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли PPTS (37,7 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли избытком EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексанах) для получения соединения 20-5 (365 мг, 1,15 ммоль, выход 77%) в виде бледно-зеленой смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 319.3 (M+1)⁺.

4-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этоксиметил]нафталин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир (20-6).



Метансульфонилхлорид (193 мг, 1,69 ммоль) при температуре 0°C добавляли к раствору соединения 20-5 (360 мг, 1,13 ммоль) в DCM (5 мл) и триэтиламине (286 мг, 2,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл) и промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали, используя колоночную хроматографию на силикагеле 100-200 (40% EtOAc в гексанах) для получения соединения 20-6 (355 мг, 0,89 ммоль, выход 79%) в виде бледно-зеленой маслянистой жидкости. MS (ESI): m/z 397.2 (M+1)⁺.

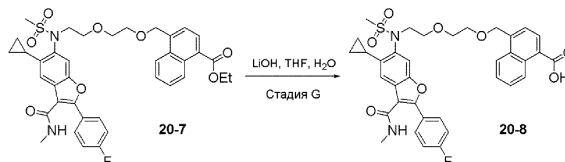
4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]нафталин-1-карбоновой кислоты этиловый эфир (20-7).



К раствору соединения 1-12 (250 мг, 0,62 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (257 мг,

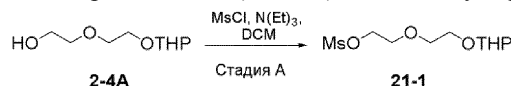
1,86 ммоль), а затем соединение 20-6 (295 мг, 0,74 ммоль), каталитическое количество ТВАI, перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 20-7 (180 мг, 0,25 ммоль, выход 39%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 703.3 (M+1)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокс)этоксиметил]нафталин-1-карбоновая кислота (20-8).



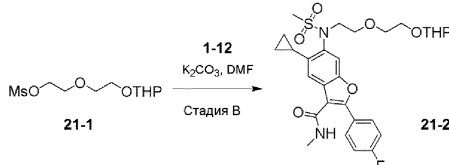
К раствору соединения 20-7 (100 мг, 0,14 ммоль) в MeOH, THF и воде (1:4:1, 6 мл) добавляли Li-OH·H₂O (28 мг, 0,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, что определялось с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 20-8 (30 мг, 0,04 ммоль, выход 31%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 673.5 (M+1)⁺.

Пример 21. 2-(2-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокс)этилметансульфонат (21-1).



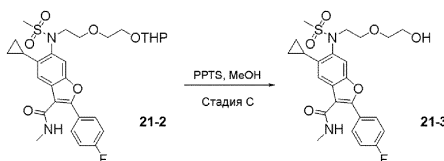
К перемешиваемому раствору соединения 2-4A (300 мг, 1,57 ммоль) в DCM добавляли триэтиламин (0,3 мл, 1,88 ммоль) при температуре 0°C. Через 5 мин к реакционной смеси добавляли мезилхлорид (0,15 мл, 1,88 ммоль) при той же температуре, затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии для получения соединения 21-1 (390 мг, 1,45 ммоль, выход 92%) в виде беловатого твердого вещества.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метил-6-(N-(2-(2-(тетрагидро-2Н-пиранилокси)этокс)этил)-метилсульфонамидо)бензофуран-3-карбоксамид (21-2).



К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (300 мг, 0,75 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (309 мг, 2,24 ммоль), а затем соединение 21-1 (237 мг, 0,89 ммоль), каталитическое количество иодида тетрабутиламмония при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (2 × 40 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 2% MeOH-DCM для получения соединения 21-2 (312 мг, 0,54 ммоль, выход 73%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 572.8 (M-1)⁻.

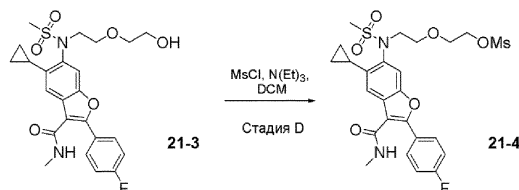
5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-(N-(2-(2-гидроксиэтокс)этил)метилсульфонамидо)-N-метил-бензофуран-3-карбоксамид (21-3).



К перемешиваемому раствору соединения 21-2 (312 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (30 мг, 0,11 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.

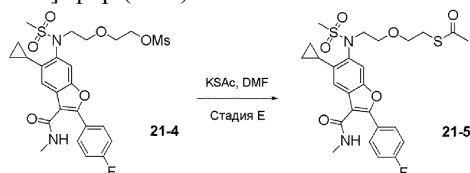
нии. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 5% ацетона-ДХМ для получения соединения 21-3 (200 мг, 0,4 ммоль, 76%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 491.4 ($M+1$)⁺.

2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этиловый эфир (21-4).



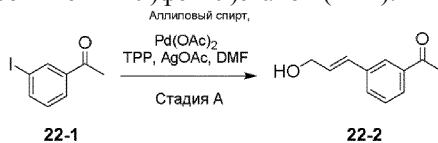
К перемешиваемому раствору соединения 21-3 (40 мг, 0,08 ммоль) в DCM добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,19 ммоль) при температуре 0°C. Через 5 мин к реакционной смеси при той же температуре добавляли мезилхлорид (0,007 мл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью DCM (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии для получения соединения 21-4 (41 мг, 0,07 ммоль, выход 90%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 569.4 ($M+1$)⁺.

Тиюксусной кислоты S-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этил]эфир (21-5).



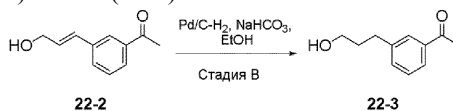
К перемешиваемому раствору соединения 21-4 (41 мг, 0,7 ммоль) в DMF (2 мл) медленно добавляли тиюацетат калия (KSAc, 8,15 мг, 0,072 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 10% EtOAc/гексана для получения соединения 21-5 (16 мг, 0,029 ммоль, выход 41%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI): m/z 548.6 [$M+1$]⁺.

Пример 22. 1-(3-(3-Гидроксипроп-1-ен-1-ил)фенил)этанон (22-2).



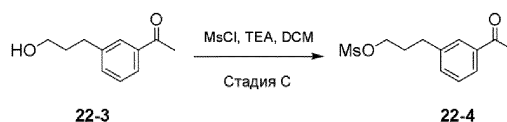
К перемешиваемому раствору 1-(3-иодфенил)этанона соединения 22-1 (200 мг, 0,81 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли аллиловый спирт (252 мг, 4,06 ммоль), AgOAc (137 мг, 0,81 ммоль), TPP (21 мг, 0,081 ммоль). Через реакционную смесь пропускали аргон в течение 15 мин и при комнатной температуре добавляли Pd(OAc)₂ (27 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 50 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 40 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 20-25% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 22-2 (100 мг, 0,56, выход 69,9%) в виде бесцветной жидкости. MS=177.1 [$M+1$]⁺.

1-(3-(3-Гидроксипропил)фенил)этанон (22-3).



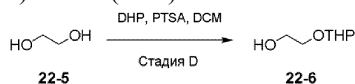
К перемешиваемому раствору соединения 22-2 (200 мг, 1,13 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NaHCO₃ (95 мг, 1,13 ммоль), Pd/C (10 мас.%) 15 мг, при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере H₂ (1 атм). Реакционную смесь фильтровали через слой целлита, промывали с помощью EtOAc (50 мл), объединенную органическую фазу сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении для получения соединения 22-3 (190 мг, 0,94, выход 95%) в виде бесцветной жидкости.

3-(3-Ацетилфенил)пропилметансульфонат (22-4).



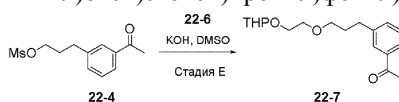
Метинсульфонилхлорид (0,137 мл, 1,68 ммоль) добавляли к раствору соединения 22-3 (250 мг, 1,40 ммоль) в DCM (10 мл) и триэтиламина (0,591 мл, 4,21 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 15% EtOAc в гексане для получения соединения 22-4 (180 мг, 0,703 ммоль, выход 50,1%) в виде бесцветной жидкости. MS=257.1 [M+1]⁺.

2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этанол (22-6).



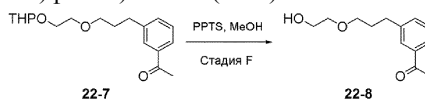
К перемешиваемому раствору этан-1,2-диола 22-5 (5 г, 80,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DHP (6,4 г, 76,61 ммоль) и PTSA (1,53 г, 8,06 ммоль) при температуре 0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 200 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 20% EtOAc-петр. эфира для получения соединения 22-6 (1,2 г, 8,21, 10,2% выход) в виде бледно-желтой жидкости.

1-(3-(3-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пропил)фенил)этанон (22-7).



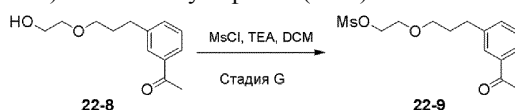
К перемешиваемому раствору соединения 22-6 (926 мг, 6,3 ммоль) в DMSO (6 мл) добавляли NaOH (284 мг, 5,07 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение 22-4 (650 мг, 2,53 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 200 мл), солевым раствором (150 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 15% EtOAc/гексана для получения соединения 22-7 (420 мг, 1,37 ммоль, выход 54,5%) в виде бесцветной густой жидкости. MS=324.1 [M+1]⁺.

1-(3-(3-(2-Гидроксиэтокси)пропил)фенил)этанон (22-8).



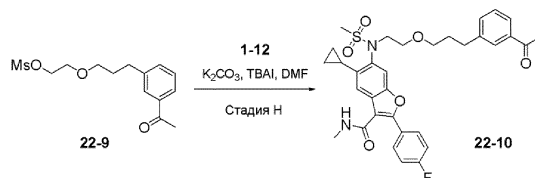
К перемешиваемому раствору соединения 22-7 (400 мг, 1,3 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли PPTS (70 мг, 0,26 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали для получения соединения 22-8 (210 мг, 0,945 ммоль, выход 72,4%) в виде бесцветной смолистой жидкости.

2-(3-(3-(3-Ацетилфенил)пропокси)этил)метансульфонат (22-9).



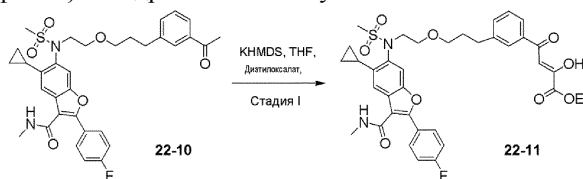
Метинсульфонилхлорид (0,1 мл, 1,29 ммоль) добавляли к раствору соединения 22-8 (210 мг, 0,95 ммоль) в DCM (50 мл) и триэтиламина (0,4 мл, 2,8 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 30% EtOAc в гексане для получения соединения 22-9 (220 мг, 0,733 ммоль, выход 77,7%) в виде смолистой жидкости.

6-(N-(2-(3-(3-Ацетилфенил)пропокси)этил)метилсульфонамидо)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-N-метилбензофуран-3-карбоксамид (22-10).



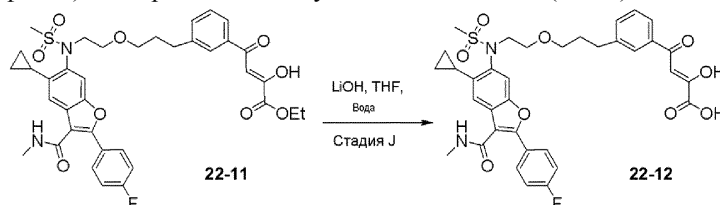
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (100 мг, 0,24 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (103 мг, 0,74 ммоль), а затем соединение 22-9 (110 мг, 0,37 ммоль) и каталитическое количество TBAI при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), промывали водой (2 × 40 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 30% EtOAc: петр. эфира для получения соединения 22-10 (110 мг, 0,181 ммоль, выход 73,3%) в виде беловатого твердого вещества. MS=607.11 [M+1]⁺.

4-{3-[3-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фтор-фенил)-3-метилкарбамоил-бензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)пропил]фенил}-2-гидроксид-4-оксо-бут-2-еновой кислоты этиловый эфир (22-11).



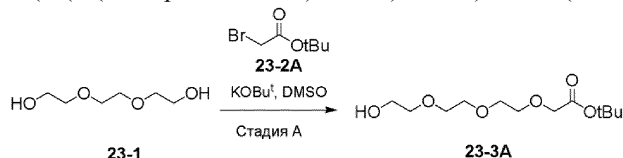
К перемешиваемому раствору соединения 22-10 (50 мг, 0,082 ммоль) в THF (3 мл) добавляли KHMDS (0,247 мл, 0,24 ммоль) при температуре -78°C и нагревали реакционную смесь до -55°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при температуре -78°C добавляли диэтилоксалат (0,048 мл, 0,31 ммоль) и нагревали реакционную смесь до температуры -55°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь нейтрализовали раствором хлорида аммония и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках с использованием нейтрального диоксида кремния (диоксид кремния 100-200) и 2% MeOH-DCM для получения соединения 22-11 (40 мг, неочищенный) в виде коричневатой смолистой массы. MS=707.24 [M+1]⁺.

4-(3-(3-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфон-амидо)метокси)пропил)фенил-2-гидроксид-4-оксо-бут-2-еновая кислота (22-12).



К перемешиваемому раствору соединения 22-11 (40 мг, 0,056 ммоль) в THF и воде (1 мл (1:1)) добавляли LiOH (8 мг, 0,33 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, а остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (50 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 22-12 (4 мг) в виде светлой густой массы. MS=679.1 [M+1]⁺.

Пример 23. трет-Бутил 2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)ацетат (23-3A).



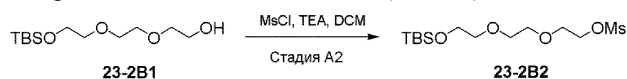
К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис (окси)) диэтанола 23-1 (5 г, 33,33 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,2 г, 20 ммоль) при температуре 0°C и к реакционной смеси при температуре 0°C добавляли трет-бутил-2-бромацетат 23-2A (2,5 мл, 15,43 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 40% EtOAc/гексана для получения соединения 23-3A (1,2 г, 4,87 ммоль, выход 13.6%) в виде желтой густой жидкости. Подтверждено с помощью ¹H NMR.

2,2,3,3-Тетраметил-4,7,10-триокса-3-силадодекан-12-ол (23-2B1):



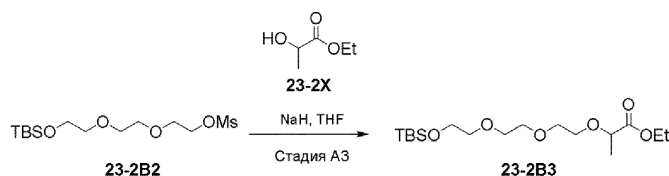
К перемешиваемому раствору соединения 23-1 (20 г, 133,33 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли имидазол (5,4 г, 79,99 ммоль) и TBDMSCl (10,0 г, 66,66 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали водой (2 × 100 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и сырой остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 20% этилацетата/петр. эфира для получения соединения 23-2B1 (10 г, 37,87 ммоль, выход 28%) в виде бесцветной жидкости.

2,2,3,3-Тетраметил-4,7,10-триокса-3-силадодекан-12-ол (23-2B1):



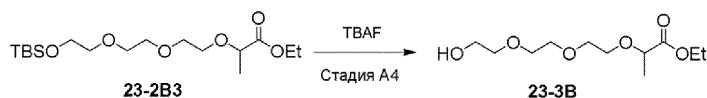
Метансульфонилхлорид (1,5 мл, 18,93 ммоль) и триэтиламин (3,2 мл, 22,72 ммоль) добавляли к раствору соединения 23-2B1 (5 г, 18,93 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Это неочищенное соединение было очищено с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 15% EtOAc/гексана для получения соединения 23-2B2 (1,1 г, 3,21 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной жидкости.

Этил-2,2,3,3,14-пентаметил-4,7,10,13-тетраокса-3-силапентадекан-15-оат (23-2B3).



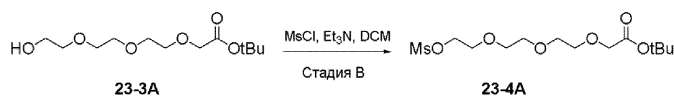
К перемешиваемому раствору соединения 23-2X (0,35 г, 2,96 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaN (0,23 г, 5,92 ммоль) в THF (10 мл) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение 23-2B2 (1,1 г, 3,21 ммоль) в THF (5 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 20 мл), соевым раствором (15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 20% EtOAc/гексана для получения соединения 23-2B3 (0,14 г, 0,38 ммоль, выход 11%) в виде бесцветной жидкости.

Этил-2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)пропаноат (23-3B).



К перемешиваемому раствору соединения 23-2B3 (1,7 г, 4,67 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 1 М TBAF в растворе THF (8,0 мл, 8,0 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 50 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали для получения соединения 23-3B (1 г, 4 ммоль, 86%) в виде желтой густой жидкости.

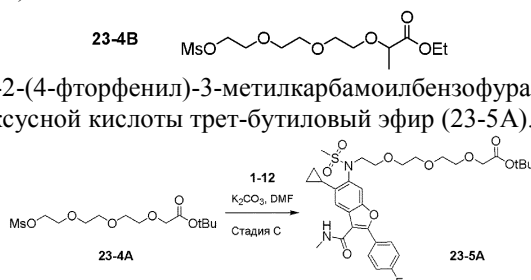
{2-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этокси]этокси}уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (23-4A).



Метансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,59 ммоль) добавляли к раствору соединения 23-3A (0,42 г, 1,59 ммоль) в DCM (15 мл) и триэтиламина (0,33 мл, 2,38 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью

колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 23-4А (0,3 г, 0,87 ммоль, выход 55%) в виде смолистой жидкости.

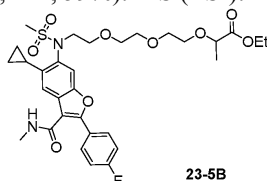
2-{2-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этокси]этокси}пропионовой кислоты этиловый эфир (23-4В). Стадия В выше была адаптирована с использованием соединения 23-3В (1 г, 4,0 ммоль) для получения соединения 23-4В (1,3 г, 99%).



К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (0,1 г, 0,24 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли карбонат калия (0,10 г, 0,74 ммоль), а затем соединение 23-4А (0,12 г, 0,37 ммоль) и каталитическое количество ТВАІ при температуре 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 30% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 23-5А (0,06 г, 0,09 ммоль, выход 62%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 693.3 (M+1)⁺.

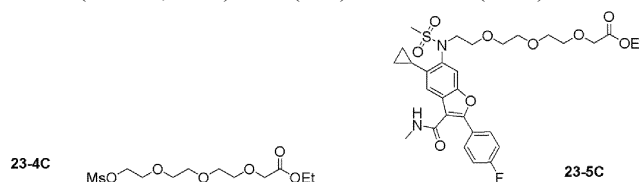
2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}пропионовой кислоты этиловый эфир (23-5В):

Стадию С, приведенную выше, адаптировали с использованием соединения 23-4В (0,15 г, 0,37 ммоль) для получения соединения 23-5В (0,14 г, 59%). MS (ESI): m/z 635.1 (M+1)⁺.



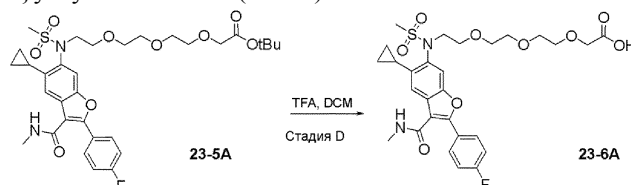
2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}уксусной кислоты этиловый эфир (23-5С):

Стадия С выше также была адаптирована с использованием соединения 23-4С (382 мг, 1,22 ммоль) для получения соединения 23-5С (355 мг, 70%). MS (ESI): m/z 621.1 (M+1)⁺.



Способ А:

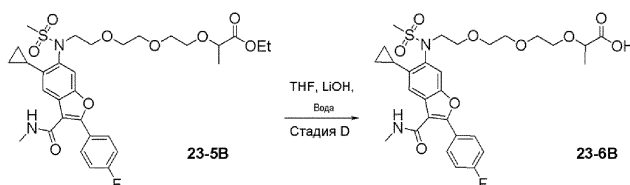
2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}уксусная кислота (23-6А).



К перемешиваемому раствору соединения 23-5А (0,06 г, 0,09 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при температуре 0°C, реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC) растворители удаляли с помощью роторного испарителя. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 2% MeOH/DCM для получения соединения 23-6А (0,005 г, 0,008 ммоль, выход 8,9%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 615.3 (M+23)⁺.

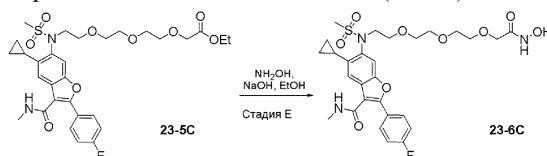
Метод В:

2-{2-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}пропионовая кислота (23-6В).



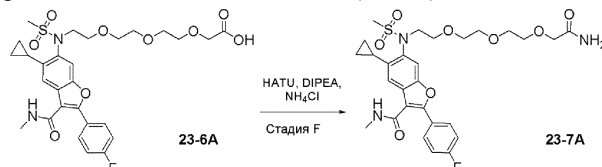
К перемешиваемому раствору соединения 23-5B (0,14 г, 0,220 ммоль) в THF и воде (8 мл, 4:1) добавляли LiOH (0,02 г, 0,66 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали на ротационном испарителе, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (20 мл). Затем водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывки пентаном и эфиром для получения соединения 23-6B (0,08 г, 0,13 ммоль, выход 60%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 607.0 (M+1)⁺.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-({2-[2-(2-гидроксикарбамоилметоксиэтокси)этокси]этил} метансульфониламино)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (23-6C).



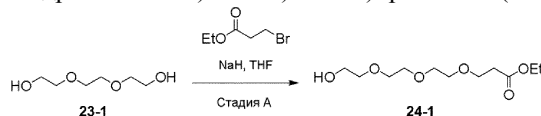
К перемешиваемому раствору NH₂OH.HCl (1 г, 14,34 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли KOH (1,2 г, 21,51 ммоль) в MeOH при температуре 0°C. Свежеприготовленный раствор гидроксиламина (2 мл) в MeOH добавляли к раствору соединения 23-5C (50 мг, 0,08 ммоль) в MeOH при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли воду и нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 23-6C (15 мг, 0,02 ммоль, 30% выход) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 608.7 (M+1)⁺.

6-({2-[2-(2-Карбамоилметоксиэтокси)этокси]этил} метансульфониламино)-5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (23-7A).

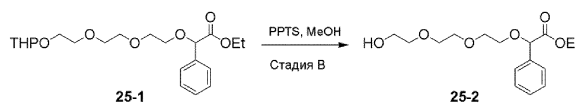


К перемешиваемому раствору соединения 23-6A (0,03 г, 0,50 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HATU (0,57 г, 1,52 ммоль), DIPEA (0,4 мл, 2,53 ммоль) и хлорид аммония (0,054 г, 1,01 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 5% MeOH-DCM для получения соединения 23-7A (0,15 г, 0,25 ммоль, выход 51%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 592.2 (M+1)⁺.

Пример 24. Этил-3-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)пропаноат (24-1).



К перемешиваемому раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанола 23-1 (2 г, 13,3 ммоль) в THF (30 мл) добавляли NaH (0,48 г, 0,012 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. Этил-3-бромпропаноат (2,16 г, 0,012 ммоль) в THF (10 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 230-400) с использованием 50% EtOAc/гексана для получения соединения 24-1 (150 мг, 0,6 ммоль, выход 5%) в виде бесцветной жидко-



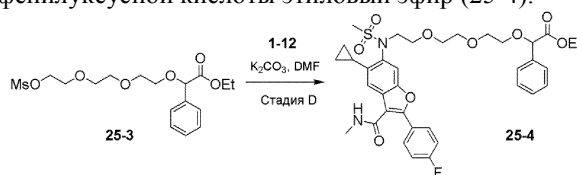
К перемешиваемому раствору соединения 25-1 (1,6 г, 4,04 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (0,1 г, 0,40 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Неочищенный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 5% MeOH/DCM для получения соединения 25-2 (0,74 г, 2,37 ммоль, выход 58%) в виде желтой густой жидкости. MS (ESI): m/z 330.2 (M+18)⁺.

{2-[2-(2-Метансульфонилэтокси)этокси]этокси}фенилуксусной кислоты этиловый эфир (25-3).



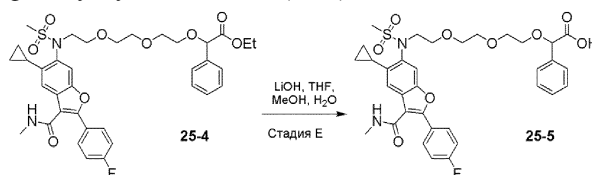
Метансульфонилхлорид (0,1 мл, 1,28 ммоль) добавляли к раствору соединения 25-2 (0,4 г, 1,28 ммоль) в DCM (10 мл) и триэтиламин (0,27 мл, 1,92 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 20% EtOAc в гексане для получения соединения 25-3 (0,4 г, 1,025 ммоль, выход 80%) в виде смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 408.2 (M+18)⁺.

{2-[2-(2-{5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}фенилуксусной кислоты этиловый эфир (25-4).



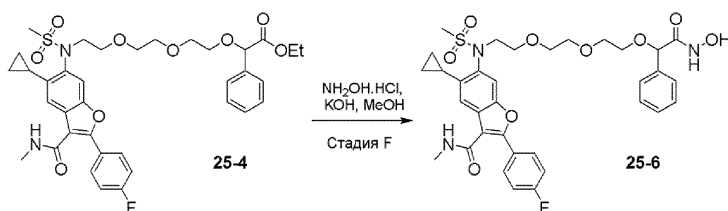
К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (0,29 г, 0,721 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,2 г, 2,163 ммоль), а затем соединение 25-3 (0,33 г, 0,86 ммоль) и каталитическое количество TBAI при температуре 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (25 мл), промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (25 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 5% MeOH-DCM для получения соединения 25-4 (0,2 г, 0,28 ммоль, выход 40%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 718.9 (M+23)⁺.

{2-[2-(2-{5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}фенилуксусная кислота (25-5).



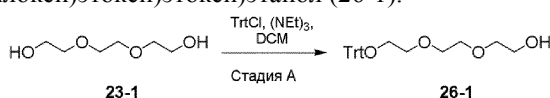
К перемешиваемому раствору соединения 25-4 (0,08 г, 0,114 ммоль) в THF и воде (6 мл, 4:1) добавляли LiOH (0,02 г, 0,46 ммоль) при температуре 0°C и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) растворители выпаривали с помощью роторного испарителя, остаток подвергали экстрагированию с помощью эфира (25 мл). Водную фазу нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью промывки пентаном и эфиром, получая соединение 25-5 (40 мг, 0,06 ммоль, выход 52%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 669.1 (M+1)⁺.

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-[(2-{2-[2-(гидроксикарбамоилфенил-метокси)этокси]этил}метансульфонил-амино)бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (25-6).



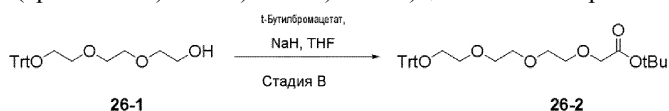
К перемешиваемому раствору гидроксиламина гидрохлорида (1 г, 14,34 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли KOH (1,2 г, 21,51 ммоль) в MeOH при температуре 0°C. Свежеприготовленный раствор гидроксиламина (1 мл) в MeOH добавляли к раствору соединения 25-4 (150 мг, 0,22 ммоль) в MeOH при температуре 0°C, реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли воду и нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 25-6 (70 мг, 0,12 ммоль, выход 50%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 683.9 (M+1)⁺.

Пример 26. 2-(2-(2-(Тритилокси)этокс)этокс)этокс)этанол (26-1).



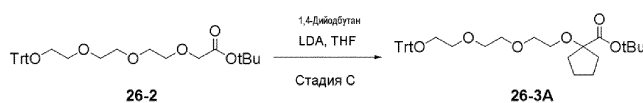
К перемешиваемому раствору соединения 23-1 (1 г, 6,66 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли тритилхлорид (1,67 г, 5,99 ммоль) и триэтиламин (1,7 мл, 13,32 ммоль) при температуре 0°C и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (2 × 50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу выпаривали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с использованием 25% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 26-1 (900 мг, 2,29 ммоль, выход 34%) в виде беловатого твердого вещества.

трет-Бутил-1-(2-(2-(2-(тритилокси)этокс)этокс)этокс)этокс)циклопентанкарбоксилат (26-2).



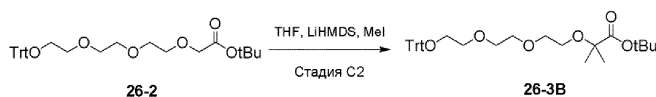
К раствору соединения 26-1 (8 г, 20,4 ммоль) в THF (100 мл) порционно добавляли NaH (880 мг, 18,37 ммоль) при температуре 0°C, затем перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли раствор трет-бутилбромацетата (8 г, 40,82 ммоль) в THF (50 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором хлорида аммония (300 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (400 мл), промывали водой (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексане) для получения соединения 26-2 (4,5 г, 8,9 ммоль, выход 43%) в виде бесцветной смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 524.2 (M+1)⁺.

трет-Бутил-1-(2-(2-(2-(тритилокси)этокс)этокс)этокс)этокс)циклопентанкарбоксилат (26-3A).



К раствору соединения 26-2 (500 мг, 0,98 ммоль) и 1,4-дигидробутана (459 мг, 1,48 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (LDA, 2М в THF) (1,97 мл, 1,97 ммоль) при температуре -40°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию нейтрализовали насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc в гексане) для получения соединения 26-3A (170 мг, 0,30 ммоль, выход 40%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. Подтверждено с помощью ¹H NMR.

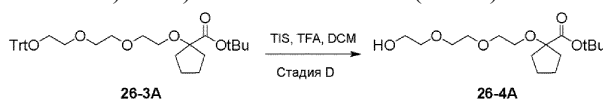
трет-Бутил-12,12-диметил-1,1,1-трифенил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-оат (26-3B).



К раствору соединения 26-2 (700 мг, 1,78 ммоль) в THF (10 мл) при температуре -78°C добавляли LiHMDS (1М в THF) (4,1 мл, 4,1 ммоль) с последующим добавлением метилиодида (0,4 мл, 5,35 ммоль) в THF (8 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали

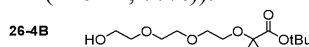
насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (20 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% EtOAc в гексане) для получения соединения 26-3B (500 мг, 0,93 ммоль, выход 67%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. MS (ESI): m/z 566.3[M+1]⁺.

трет-Бутил-5-((5-гидроксипентил)-окси)-2-метилпентаноат (26-4A).

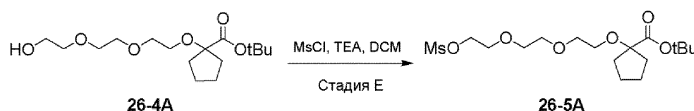


К раствору соединения 26-3A (1,5 г, 2,67 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 3,8 мл триизопропилсилана и 0,8 мл TFA при температуре 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (60% EtOAc в гексане) для получения соединения 26-4A (800 мг, 2,51 ммоль, выход 94%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

Соединение (26-3B) (500 мг, 0,94 ммоль) было заменено на соединение [26-3A в вышеприведенной процедуре для получения соединения [26-4B (210 мг, 77%)].

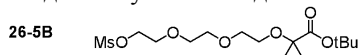


Этил-4-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)-1-нафтоат 1-{2-[2-(2-метансульфонилоксиэтокси)этокси]циклопентанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (26-5A).

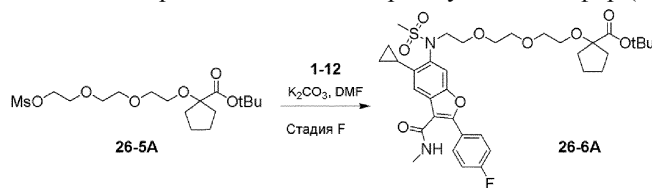


Метансульфонилхлорид (430 мг, 3,77 ммоль) при температуре 0°C добавляли к раствору соединения 26-4A (800 мг, 2,51 ммоль) в DCM (10 мл) и триэтиламин (635 мг, 6,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 для получения соединения 26-5A (600 мг, 1,515 ммоль, выход 60%) в виде бледно-коричневой маслянистой жидкости.

Стадию Е, описанную выше, адаптировали с использованием соединения 26-4B (210 мг, 0,72 ммоль), замещенного на соединение 26-4A для получения соединения 26-5B (200 мг, 75%).



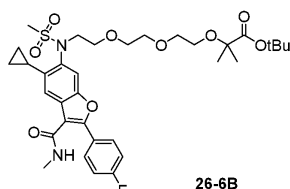
1-[2-(2-{2-[5-Циклопропил-3-метилкарбамоил-2-п-толилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси]этокси]циклопентанкарбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (26-6A).



К раствору соединения 1-12 (507 мг, 1,26 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли карбонат калия (528 мг, 3,78 ммоль), а затем соединение 26-5A (600 мг, 1,51 ммоль) и каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 (50% EtOAc в гексане) для получения соединения 26-6A (156 мг, 0,22 ммоль, выход 17%) в виде бесцветной смолистой жидкости. MS (ESI): m/z 720.3 (M+18)⁺.

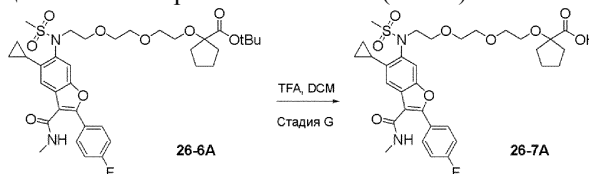
2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)этокси]этокси}-2-метилпропионовой кислоты трет-бутиловый эфир (26-6B):

Соединение 26-5B (100 мг, 0,26 ммоль) было заменено на соединение 26-5A в приведенной выше процедуре для получения соединения 26-6B (102 мг, 84%). MS (ESI): m/z 694.3 (M+23)⁺.



26-6B

1-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}циклопентанкарбоновая кислота (26-7A).



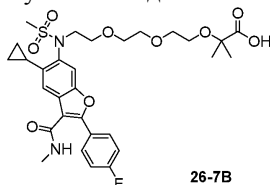
26-6A

26-7A

К раствору соединения 26-6A (80 мг, 0,12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, как было определено с помощью TLC, к реакционной смеси добавили воду и затем экстрагировали с помощью избытка DCM. Органический слой промывали соевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 26-7A (50 мг, 0,07 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): m/z 646.9 ($M+1$)⁺.

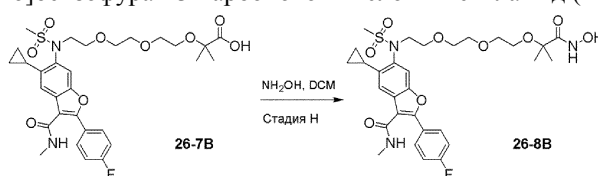
2-{2-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этокси]этокси}-2-метилпропионовая кислота (26-7B):

Начиная со стадии D в описанной выше процедуре, соединение 26-3B заменяли на соединение 26-3A, а стадии D-G были адаптированы для получения соединения 26-7B. MS (ESI): m/z 620.95 [$M+1$]⁺.



26-7B

5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-6-[(2-{2-[2-(1-гидрокарбамоил-1-метилэтокси)этокси]этоксис}этил)метансульфониламино]бензофуран-3-карбоновой кислоты метиламид (26-8B).

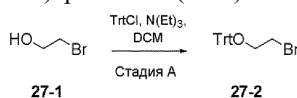


26-7B

26-8B

К перемешиваемому раствору соединения 26-7B (30 мг, 0,048 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5 мг, 0,07 ммоль), NaHCO_3 (36,8 мг, 0,09 ммоль) и DIPEA (187 мг, 1,45 ммоль) при температуре 0°C, реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (TLC) растворители выпаривали при пониженном давлении, затем добавляли воду и нейтрализовали с помощью 1 н HCl (5 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 × 20 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения соединения 26-8B (5 мг, 0,07 ммоль, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI): m/z 636.26 [$M+1$]⁺.

Пример 27. ((2-Бромэтокси)метантретил)трибензол (27-2).

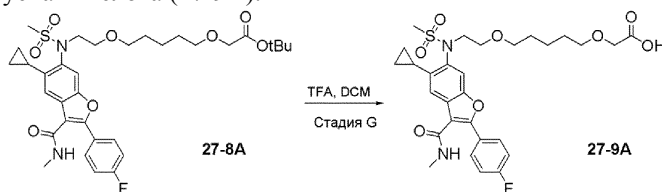


27-1

27-2

К перемешиваемому раствору 2-бромэтанола соединения 27-1 (10 г, 80,0 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли тритилхлорид (20 г, 72 ммоль) и триэтиламин (22,4 мл, 160 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой и подвергали экстрагированию с помощью DCM (3 × 500 мл). Объединенную органическую фазу выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 5% EtOAc/пепт. эфира для получения соединения 27-2 (16 г, 43,71 ммоль, выход 54%) в виде беловатого твердого вещества.

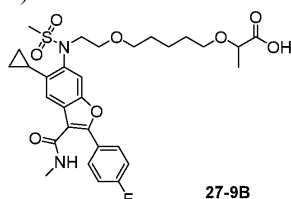
[5-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)пентилокси]уксусная кислота (27-9A).



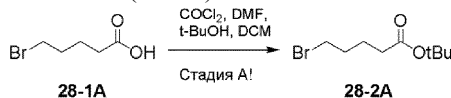
К раствору соединения 27-8A (50 мг, 0,07 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 0,5 мл TFA при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, что было определено при помощи TLC, к реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и затем подвергали экстрагированию избытком DCM (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 27-9A (12 мг, 0,02 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI): m/z 589.6 (M+1)⁺.

2-[5-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}этокси)фентилокси]пропионовая кислота (27-9B):

Начиная со стадии С в описанном выше способе, трет-бутиловый эфир 2-бромпропионовой кислоты соединения 27-4В заменяли на соединение 27-4А, и стадии С-Г были адаптированы для получения соединения 27-9В. MS (ESI): m/z 603.5 (M+1)⁺.

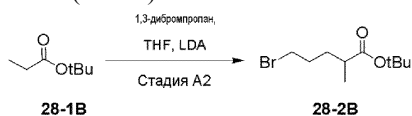


Пример 28. трет-Бутил-5-бромпентаноат (28-2A).



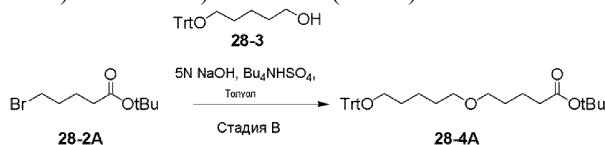
К раствору соединения 28-1A (5 г, 27,62 ммоль) в DCM добавляли оксалилхлорид (5,2 г, 41,436 ммоль) и каталитическое количество DMF при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли t-BuOH (8,2 г, 110,49 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь полностью перегоняли, затем добавляли воду (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), раствором NaHCO₃ (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3% EtOAc в гексане) для получения соединения 28-2A (5 г, 21,18 ммоль, выход 77%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

трет-Бутил-5-бром-2-метилпентаноат (28-2B).



К раствору трет-бутилового эфира пропионовой кислоты соединения 28-1B (300 мг, 2,30 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1,3-дибромпропан (0,35 мл, 3,46 ммоль) и LDA в THF (2,3 мл, 4,61 ммоль) при температуре -40°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором хлорида аммония и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 28-2B (290 мг, 1,16 ммоль, выход 51%) в виде бледно-желтой маслянистой жидкости.

трет-Бутил-5-(5-(третилокси)пентилокси)пентаноат (28-4A).



К раствору 5-третилоксипентан-1-ола соединения 28-3 (551 мг, 1,588 ммоль) и соединения 28-2A (1,5 г, 6,35 ммоль) в толуоле (6 мл) и 5N водн. NaOH (20 мл) добавляли гидросульфат тетра-н-

бутиламмония (495 мг, 1,27 ммоль) и перемешивали при температуре 50°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3% EtOAc в гексане) для получения соединения 28-4А (220 мг, 0,43 ммоль, выход 27%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

трет-Бутил-5-((5-гидроксипентил)окси)пентаноат (28-5А).



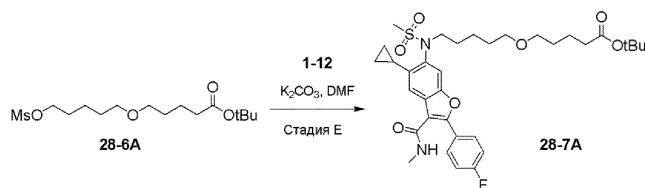
К раствору соединения 28-4А (220 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триизопропилсилан (TIS, 5 мл) и TFA (0,1 мл) при температуре 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (25 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексане) для получения соединения 28-5А (40 мг, 0,15 ммоль, выход 33%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

трет-Бутил-5-((5-((метилсульфонил)окси)пентил)окси)пентаноат (28-6А)



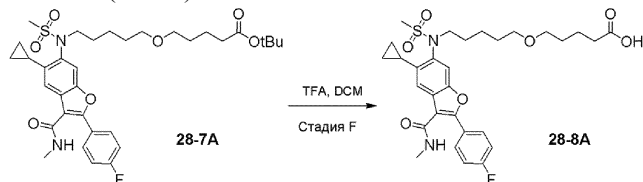
Метансульфонилхлорид (26 мг, 0,23 ммоль) добавляли к раствору соединения 28-5А (40 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2 мл) и триэтиламин (39 мг, 0,38 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (20 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 (40% EtOAc в гексане) с получением соединения 28-6А (45 мг, 0,133 ммоль, выход 86%) в виде коричневатой маслянистой жидкости.

5-(5-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}пентилокси)пентановой кислоты трет-бутиловый эфир (28-7А).



К раствору соединения 1-12 (281 мг, 0,69 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (290 мг, 2,09 ммоль) с последующим добавлением соединения 28-6А (260 мг, 0,76 ммоль) и каталитического количества TBAI, затем реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (20 мл) и сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке силикагеля 10 0-200 (40% EtOAc в гексане) для получения соединения 28-7А (180 мг, 0,279 ммоль, выход 36%) в виде сероватого твердого вещества. MS (ESI): m/z 645.0 (M+1)⁺.

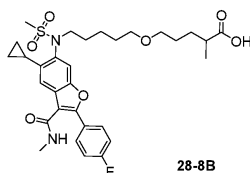
5-(5-(N-(5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-(метилкарбамоил)бензофуран-6-ил)метилсульфонамидо)пентилокси)пентановая кислота (28-8А).



К раствору соединения 28-7А (18 мг, 0,03 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) добавляли воду (10 мл) и смесь подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной TLC для получения соединения 28-8А (8 мг, 0,014 ммоль, выход 50%) в виде сероватого твердого вещества. MS (ESI): m/z 586.9 (M+1)⁺.

5-(5-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфониламино}пентилокси)-2-метилпентановая кислота (28-8В).

Начиная со стадии В в описанном выше способе, соединение 28-2В заменяли на соединение 28-2 А, а этапы В-F были адаптированы для получения соединения 28-8В. MS (ESI): m/z 603.5 (M+1)⁺.

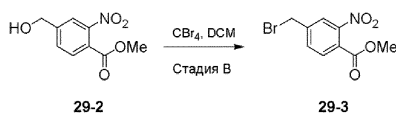


Пример 29. Метил-4-(гидроксиметил)-2-нитробензоат (29-2).



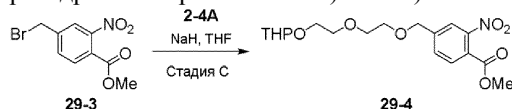
К перемешиваемому раствору 4-(метоксикарбонил)-3-нитробензойной кислоты 29-1 (5 г, 22,2 ммоль) в THF (100 мл) добавляли оксалилхлорид (2,27 мл, 26,6 ммоль) и DMF (0,3 мл) были добавлены при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в DME (30 мл). Этот раствор добавляли к суспензии боргидрида натрия (3,3 г, 88,8 ммоль) в DME (20 мл) при температуре 0°C, смесь перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции (что было определено с помощью TLC) в реакционную смесь вливали 1н соляную кислоту (50 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 25% EtOAc/петр. эфира для получения соединения 29-2 (3,7 г, 20,6 ммоль, выход 80%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 180.0 (M+1)⁺.

Метил-4-(бромметил)-2-нитробензоат (29-3).



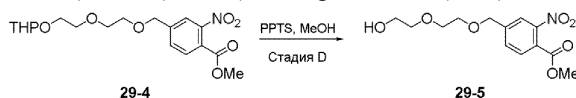
К раствору соединения 29-2 (3 г, 14,2 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли тетрабромид углерода (5,17 г, 15,6 ммоль), трифенилфосфин (4,08 г, 15,6 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 10% EtOAc в гексане для получения соединения 29-3 (2,5 г, 9,19 ммоль, выход 65%). MS (ESI): m/z 244.0 (M-NO₂+18)⁺.

Метил-2-нитро-4-((2-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси)метокси)метил)бензоат (29-4).



К перемешиваемому раствору соединения 2-4A (1,5 г, 7,8 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (187 мг, 7,8 ммоль) при температуре 0°C, реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем соединение 29-3 (2,34 г, 8,58 ммоль) в THF (10 мл) добавляли к реакционной смеси при температуре 0°C в течение 5 мин. Реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (100 мл) и подвергали экстрагированию с помощью EtOAc (3 × 100 мл), объединенную органическую фазу промывали водой (2 × 100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 20% EtOAc/гексана для получения соединения 29-4 (1,1 г, 2,87 ммоль, выход 31%) в виде желтой густой жидкости. MS (ESI): m/z 300.0 (M-THP+1)⁺.

Метил-4-((2-(2-гидроксиэтокси)этокси)метил)-2-нитробензоат (29-5).



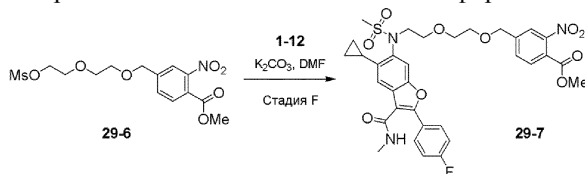
К перемешиваемому раствору соединения 29-4 (1,1 г, 2,87 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли PPTS (72 мг, 0,28 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли избытком EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (диоксид кремния 100-200) с использованием 40% EtOAc/

4-[2-(2-Метансульфонилоксиэтокси)этоксиметил]-2-нитробензойной кислоты метиловый эфир (29-6).



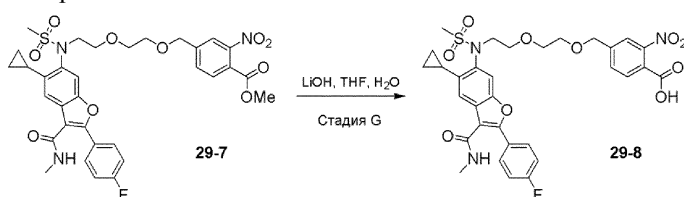
К перемешиваемому раствору соединения 29-5 (600 мг, 2,01 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли три-этиламин (0,67 мл, 4,81 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,19 мл, 2,41 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли избытком DCM (50 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (30 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 30% EtOAc/гексана для получения соединения 29-6 (610 мг, 1,62 ммоль, выход 80%). MS (ESI): m/z 378.0 (M+1)⁺.

4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-нитробензойной кислоты метиловый эфир.



К перемешиваемому раствору соединения 1-12 (544 мг, 1,35 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (560 мг, 4,06 ммоль), а затем соединение 29-6 (610 мг, 1,62 ммоль) и каталитическое количество TBAI, затем перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (40 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 30% EtOAc/гексана для получения соединения 29-7 (530 мг, 0,775 ммоль, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI): m/z 683.0 (M+1)⁺.

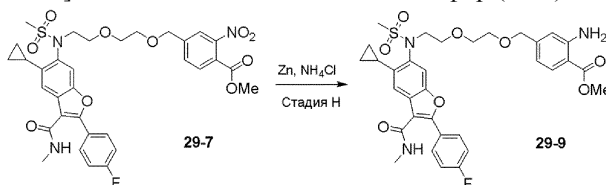
4-[2-(2-{[5-Циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]-2-нитробензойная кислота.



К раствору соединения 29-7 (200 мг, 0,292 ммоль) в MeOH, THF и воде (1:4:1) (8 мл) добавляли LiOH·H₂O (42 мг, 1,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, как было определено с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали.

Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 2% MeOH/DCM для получения соединения 29-8 (80 мг, 0,12 ммоль, выход 40%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 670.0 (M+1)⁺.

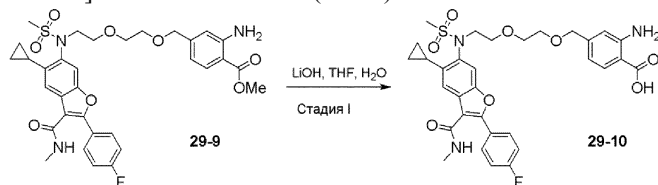
2-Амино-4-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансульфонил-амино}этокси)этоксиметил]бензойной кислоты метиловый эфир (29-9).



К перемешиваемому раствору соединения 29-7 (200 мг, 0,292 ммоль) в THF/воде (1:1, 8 мл) добавляли цинк (114 мг, 1,756 ммоль) и NH₄Cl (93 мг, 1,756 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при температуре 70°C в течение 4 ч. После завершения реакции, что было определено с помощью TLC, реакционную смесь фильтровали. Реакционную смесь дистиллировали и разбавляли избытком EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (10 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на колонках (100-200 диоксид кремния) с помощью 40% EtOAc в гексане для получения соединения 29-9 (140 мг, 0,21 ммоль, выход 73%) в виде желтоватого твердого вещества. MS (ESI): m/z 654.0 (M+1)⁺.

2-Амино-4-[2-(2-{[5-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-метилкарбамоилбензофуран-6-ил]метансуль-

фониламино}этокси)этоксиметил]бензойная кислота (29-10).



К раствору соединения 29-9 (90 мг, 0,137 ммоль) в MeOH, THF и воде (1:4:1, 4 мл) добавляли Li-OH.H₂O (20 мг, 0,826 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, как было определено с помощью TLC, реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н HCl и затем подвергали экстрагированию с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали для получения неочищенного соединения. Этот неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200) с использованием 2% MeOH/DCM с последующей промывкой с помощью DCM и пентаном для получения соединения 29-10 (40 мг, 0,119 ммоль, выход 45%) в виде беловатого твердого вещества. MS (ESI): m/z 640.0 (M+1)⁺.

Пример 30.

Следующие соединения были получены способами, которые в общем согласуются с описанными выше, с использованием подходящих реагентов и обычным подбором условий реакции. Сложные эфиры и другие производные карбоновой кислоты были получены из соответствующих соединений карбоновой кислоты или превращены в соответствующие соединения карбоновой кислоты обычными способами.

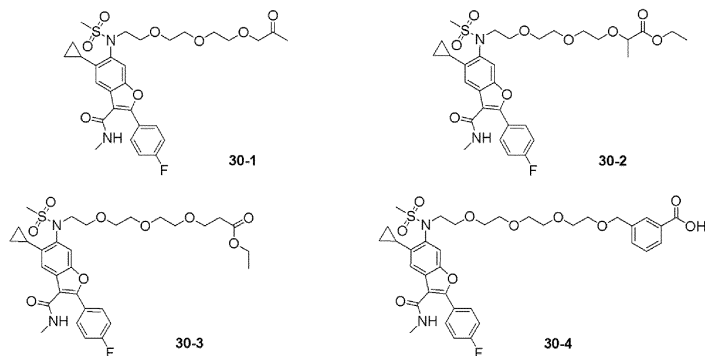


Таблица 1

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
02-10A	++	07-10	+	19-8A	+++
02-10B	+	08-6	++	19-8B	+++
02-10B	+	09-14A	++	20-7	++
02-10C	++	09-14B	+	20-8	+++
02-10E	+	09-14C	+	21-5	+++
02-10F	+	09-14D	+	22-12	+
02-10G	+	09-14E	+	23-5A	+
02-10H	+	09-14F	+	23-6A	++
02-10I	+	10-3A	+	23-6B	++
02-10J	+	10-3B	+	23-6C	++
02-8A	+	10-4A	+	23-7A	++
02-8B	+	10-4B	+	24-4	++
02-8D	+	11-5A	++	25-4	+
02-8E	+	11-5B	+	25-5	++
02-8F	+	11-5C	+	25-6	+
02-8H	+	11-6A	+++	26-6A	+
02-8I	+	11-6B	+++	26-6B	+
02-9C	+	11-6C	++	26-7A	+++
02-9H	+	12-6A	++	26-7B	++
03-6A	+	12-7A	+++	26-8B	+
03-8A	++	12-7B	+++	27-8A	+
03-8B	+	12-7C	++	27-9A	++
04-10	+	13-7A	++	27-9B	++
04-5	+	13-7B	++	28-7A	+
05-4A	+	13-7C	++	28-8A	+++
05-4B	+	13-7D	++	28-8B	+++
06-6A	++	13-8A	++	29-7	++
06-6B	+	13-8B	++	29-8	++
06-6C	+	13-8C	++	29-9	++
06-6D	++	13-8D	++	29-10	++
06-6E	++	14-6A	++	30-1	+
06-6F	+	14-6B	+	30-2</	

Пример 32. Анализ репликона HCV и определение показателей IC_{50} .

Анализ репликона HCV основан на линии клеток, содержащих репортерный ген люциферазы (Huh-luc/neo-ET). Эта линия клеток-репортеров представляет собой клеточную линию карциномы печени человека (Huh-7), стабильно трансфицированную автономно реплицирующимся бицистронным субгеномным РНК-репликоном HCV (Lohmann et al., 1999, Science, 285, 110-113). Ингибирование репликации РНК HCV определяли с помощью анализа активности репортерной люциферазы. Вкратце, клетки, содержащие репликон HCV инкубировали с ингибиторами в течение 72 ч при температуре 37°C. После инкубации по два планшета обрабатывали и инкубировали параллельно для оценки клеточной токсичности путем окрашивания ХТТ и оценки анти-HCV-активности путем измерения активности репортерной люциферазы. В качестве контрольного соединения использовали человеческий интерферон альфа 2В или рибавирин. Значения EC_{50} определяли с использованием GraFit (программное обеспечение Erithaus) или Excel.

В табл. 2 представлены данные EC_{50} , полученные с использованием описанного выше анализа репликона HCV для проверки представленных соединений. Данные представлены следующим образом: "+++" означает $<0,1$ мкМ; "++" означает $>0,1$ мкМ и $<1,0$ мкМ; "+" означает $>1,0$ мкМ.

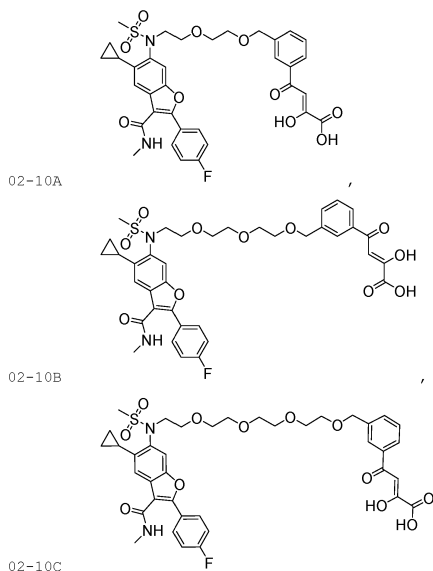
Таблица 2

Соединение	EC_{50} (мкМ)	Соединение	EC_{50} (мкМ)	Соединение	EC_{50} (мкМ)
2-8A	+++	06-7C	+++	16-7	+++
2-10A	+++	08-6	++	17A-8A	+++
2-10E	++	09-14A	++	17B-8	++
2-10F	+++	09-14C	++	22-12	+++
3-8B	+++	09-14E	++	23-6A	++
04-5	++	09-14F	++	23-6B	+++
06-7A	+++	13-8C	+++	23-6C	+++
06-7B	++	13-8D	+++	25-5	++

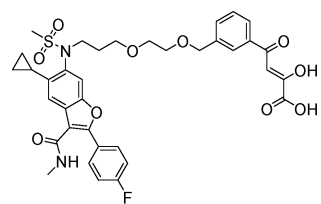
Все публикации, включая, но не ограничиваясь ими, патенты и заявки на патент, указанные в данном документе, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и отдельно изложена в полном объеме.

Хотя был описан ряд аспектов и вариантов осуществления данного изобретения, основные примеры, общие формулы и схемы могут быть изменены для обеспечения других вариантов реализации, в которых используются соединения и способы по данному изобретению. Поэтому будет понятно, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобр

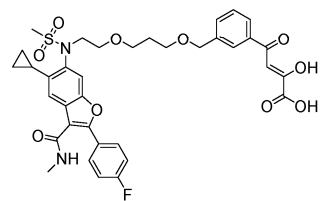
3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что $x=2$, $w=2$, $y=1$ и $z=1$.
4. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что $x=3$, $y=1$ и $z=1$.
5. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что y равно от 1 до 4.
6. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что L представляет собой $-(CH_2)_x-(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$.
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что A представляет собой $-CO_2H$, $-CONHOH$, $-CO_2-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)NH_2$, $-OC_{1-2}alkylene-CO_2H$, или $-OC_{1-2}alkylene-CO_2C_{1-4}alkyl$.
8. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что
- A представляет собой ,
- D представляет собой $-(C_{0-3}alkylene)-CO_2H$, $-(C_{0-3}alkylene)-CO_2C_{1-5}alkyl$ или $-(C_{0-3}alkylene)-CONHOH$ и
- E отсутствует.
9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что D находится в пара- или мета-положении в фенильной группе.
10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что A представляет собой .
11. Соединение по п.9 или 10, отличающееся тем, что D представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-5}alkyl$ или $-CONHOH$.
12. Соединение по любому из пп.9-11, отличающееся тем, что D представляет собой $-CO_2H$.
13. Соединение по любому из пп.9-12, отличающееся тем, что E отсутствует.
14. Соединение по любому из пп.9-13, отличающееся тем, что x равно от 4 до 6.
15. Соединение по любому из пп.9-14, отличающееся тем, что y равно от 0 до 1 и w равно 2.
16. Соединение по любому из пп.9-15, отличающееся тем, что z равно от 0 до 2.
17. Соединение по любому из пп.9-16, отличающееся тем, что x равно 5.
18. Соединение по любому из пп.9-17, отличающееся тем, что y равно 0.
19. Соединение по любому из пп.9-18, отличающееся тем, что z равно 1.
20. Соединение по любому из пп.9-19, отличающееся тем, что оба R^d представляют собой водород.
21. Соединение по п.1, отличающееся тем, что $x=5$, $y=0$, $z=1$, оба R^d представляют собой водород, A представляет собой , D представляет собой $-CO_2H$, а E отсутствует.
22. Соединение по п.21, отличающееся тем, что D находится в пара-положении в фенильной группе.
23. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



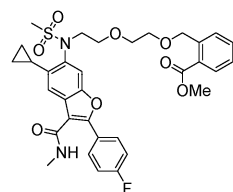
03-8A



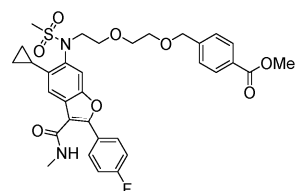
03-8B



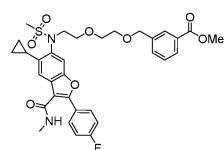
06-6A



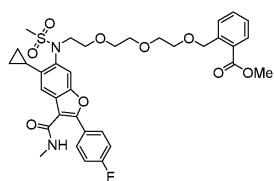
06-6B



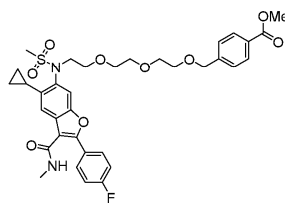
06-6C



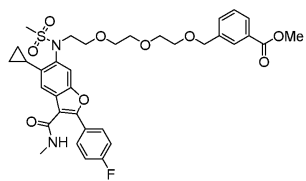
06-6D



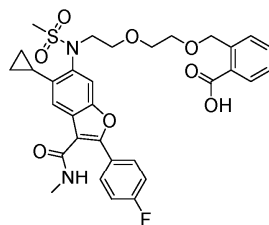
06-6E



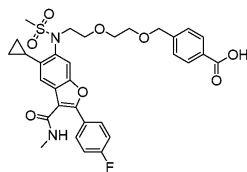
06-6F



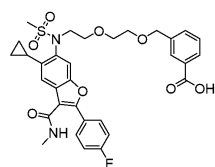
06-7A



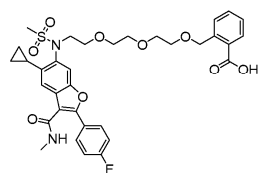
06-7B



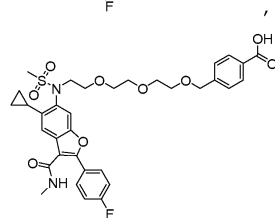
06-7C



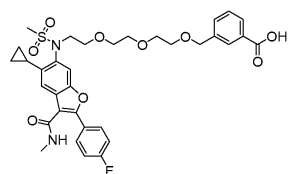
06-7D



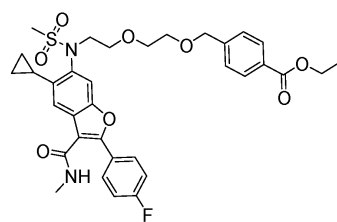
06-7E

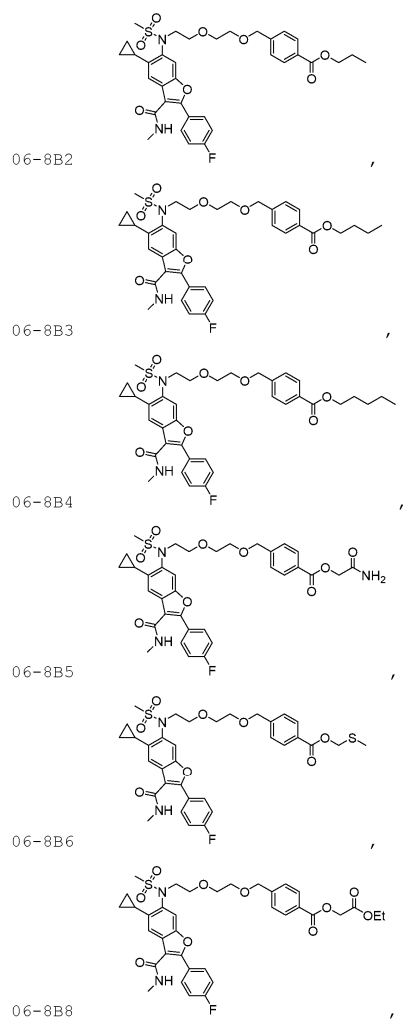


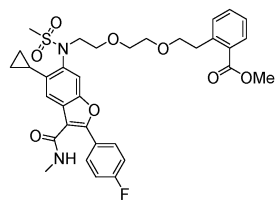
06-7F



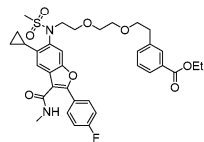
06-8B1



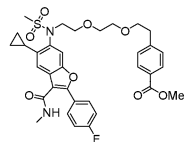




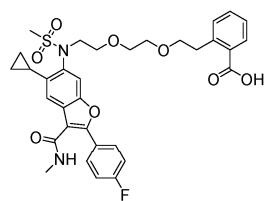
11-5A



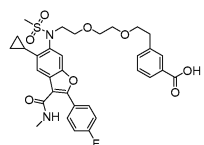
11-5B



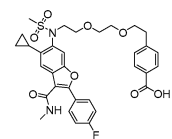
11-5C



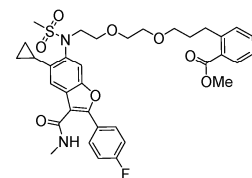
11-6A



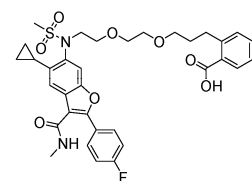
11-6B



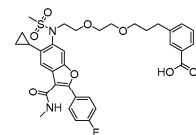
11-6C



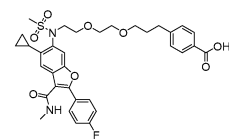
12-6A



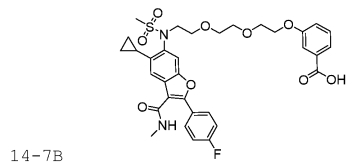
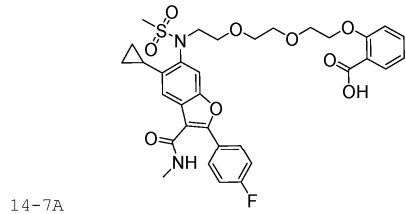
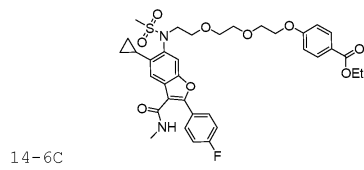
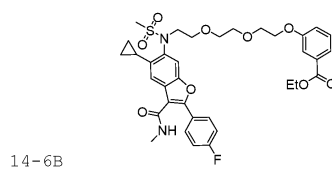
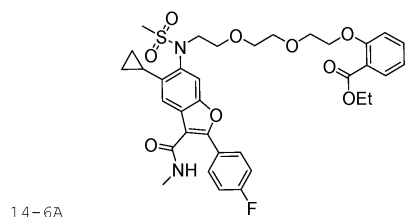
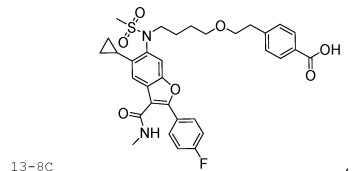
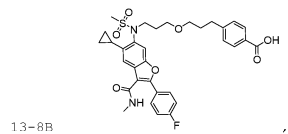
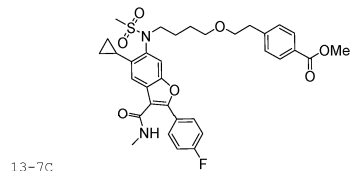
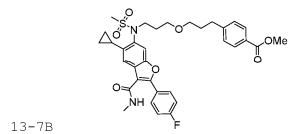
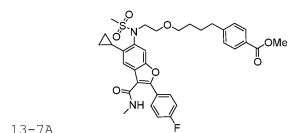
12-7A

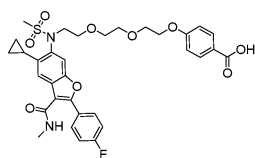


12-7B



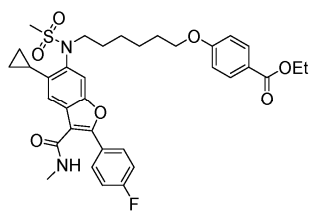
12-7C





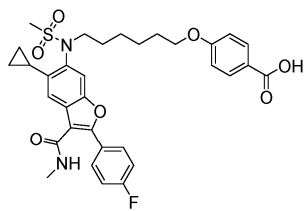
14-7C

,



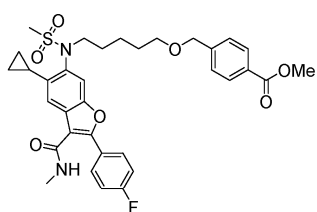
15-7

,



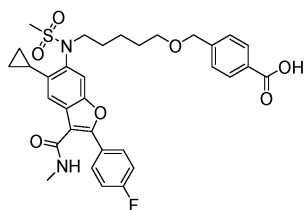
15-8

,



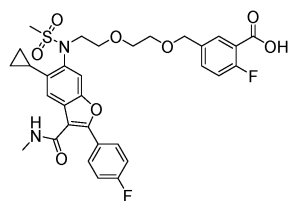
16-6

,

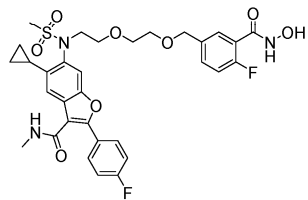


16-7

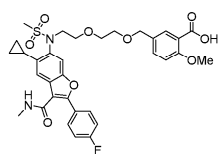
,



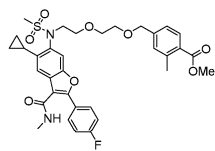
17A-8A



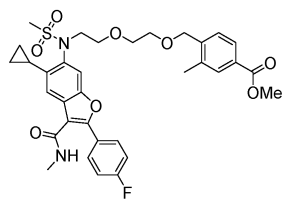
17A-8B



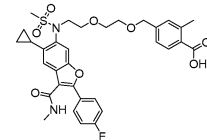
17B-8



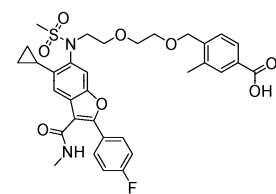
18-9A



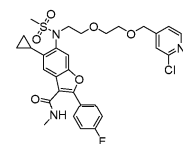
18-9B



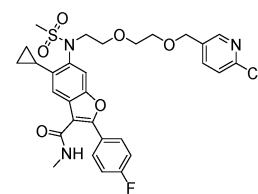
18-10A



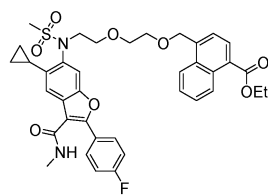
18-10B



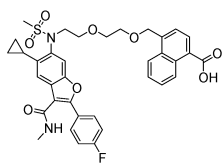
19-8A



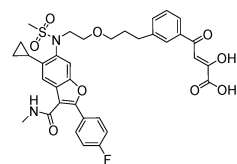
19-8B



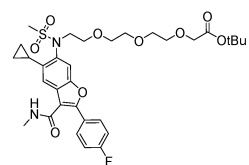
20-7



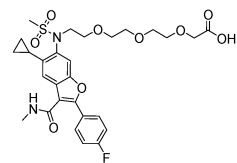
20-8



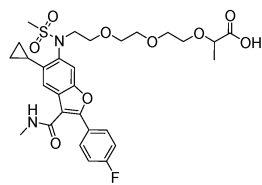
22-12



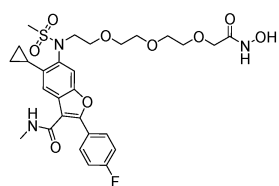
23-5A



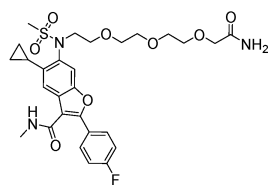
23-6A



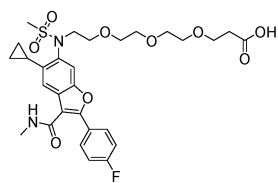
23-6B



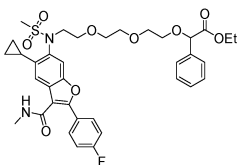
23-6C



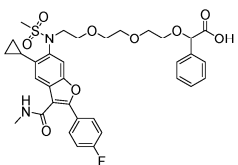
23-7A



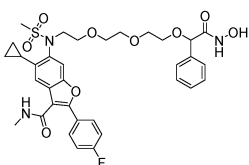
24-4



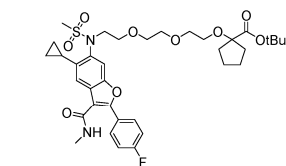
25-4



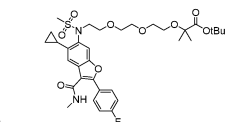
25-5



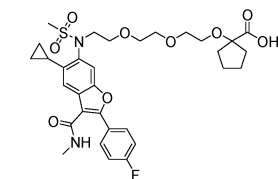
25-6



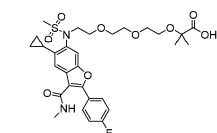
26-6A



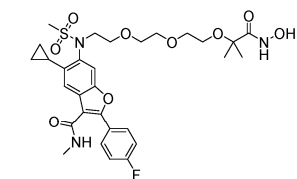
26-6B



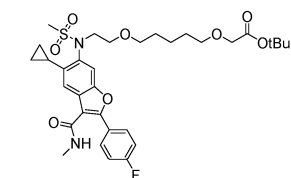
26-7A



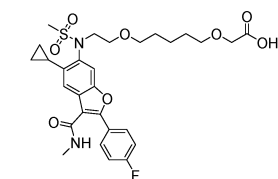
26-7B



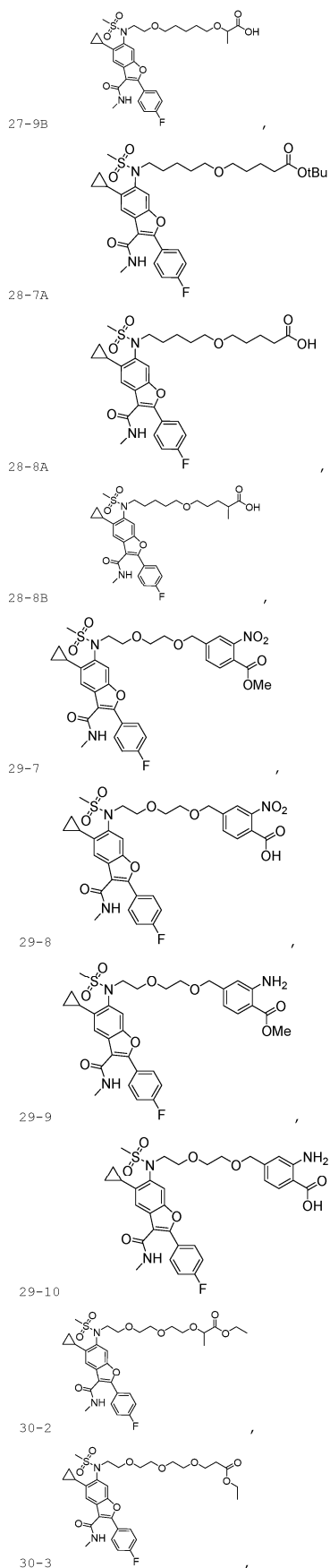
26-8B

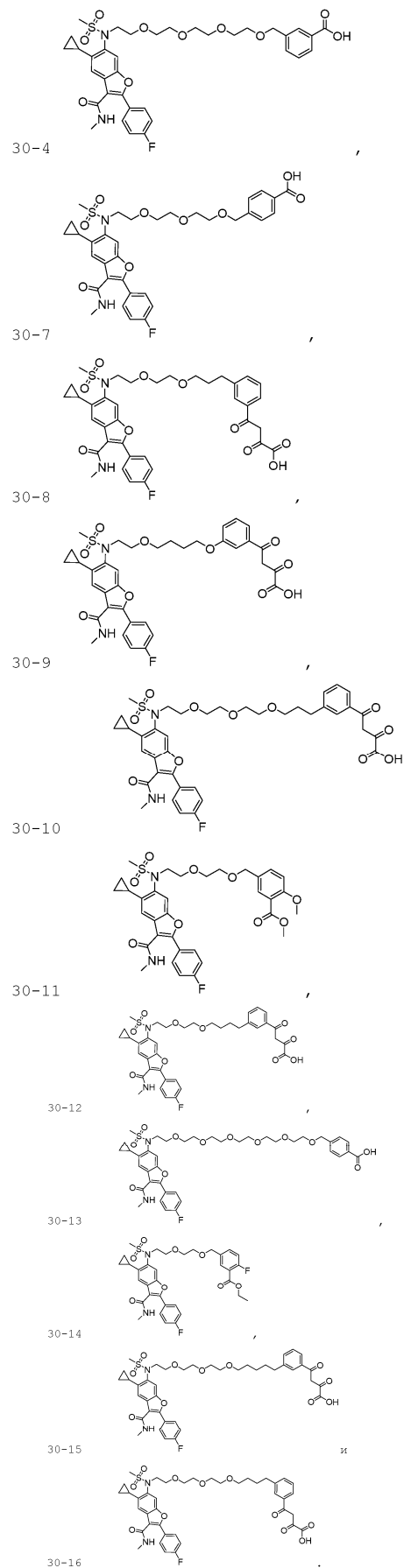


27-8A

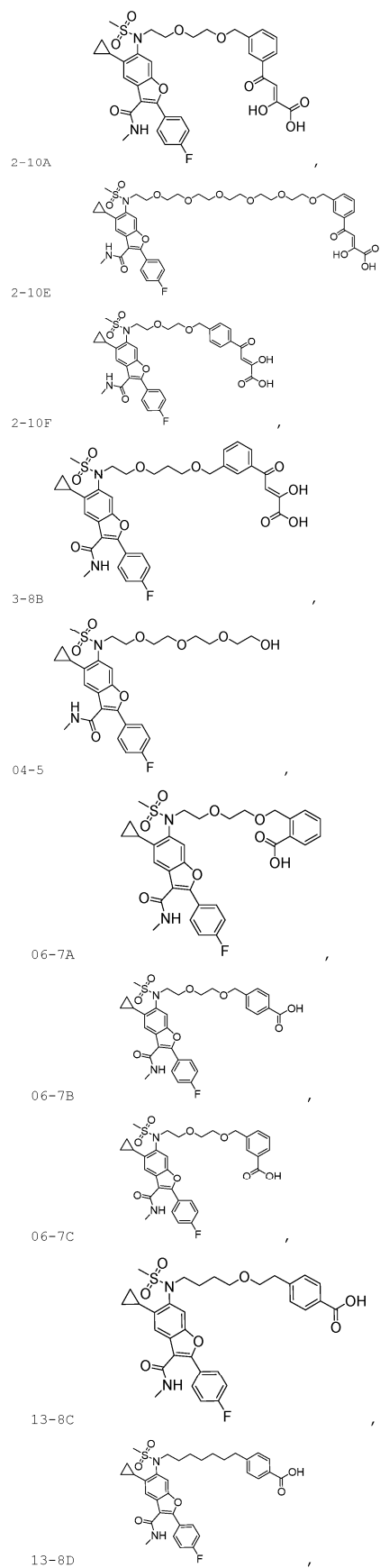


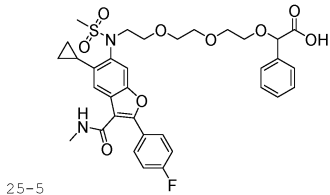
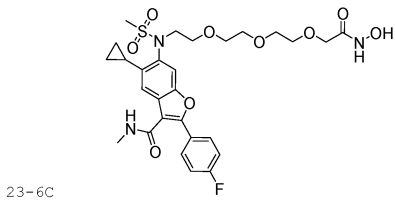
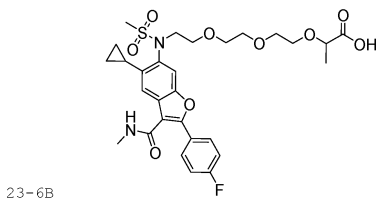
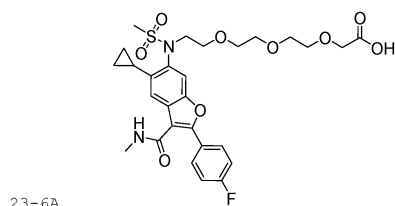
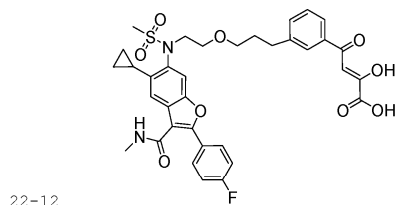
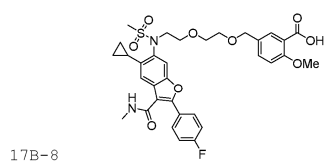
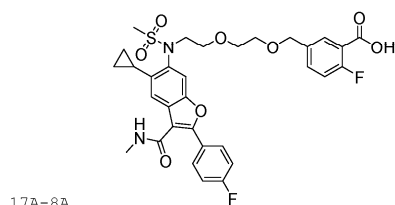
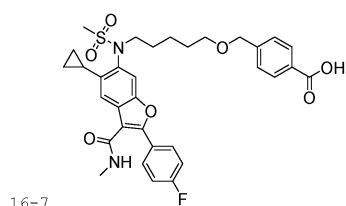
27-9A





24. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

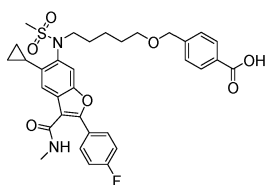




25. Композиция для лечения или профилактики инфекции вируса гепатита С, содержащая соединение по любому из пп.1-24 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

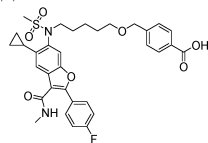
26. Способ лечения или профилактики инфекции или реактивации вируса гепатита С у вирусоносителя, включающий введение вирусоносителю терапевтического количества соединения по любому из пп.1-25.

27. Композиция по п.25, где соединение представляет собой



(16-7) .

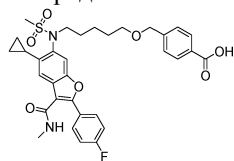
28. Способ по п.26, где соединение представляет собой



(16-7) .

29. Применение соединения по любому из пп.1-25 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения вирусной инфекции гепатита С или реактивации вируса в организме вирусно-носителя.

30. Применение по п.29, где соединение представляет собой



(16-7) .



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2