(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291106 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.15

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

(51) Int. Cl. ***A61K 31/506*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА D ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

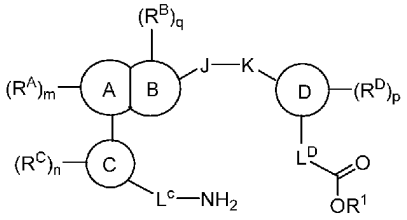
(31) **62/912,929**
(32) **2019.10.09**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/054992**
(87) **WO 2021/072198 2021.04.15**

(71) Заявитель:
БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С., Чжан Вэйхэ, Лу Пэн-Чэн, Сполдинг Эндрю Э., Лв Вэй, Дан Чжао, Раман Кришнан (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В данном документе раскрыты соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами системы комплемента. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие такое соединение, и способы применения таких соединений и композиций для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.



202291106 A1

202291106 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574379EA/042

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА КОМПЛЕМЕНТА D ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

В настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/912 929, поданной 9 октября 2019 г.

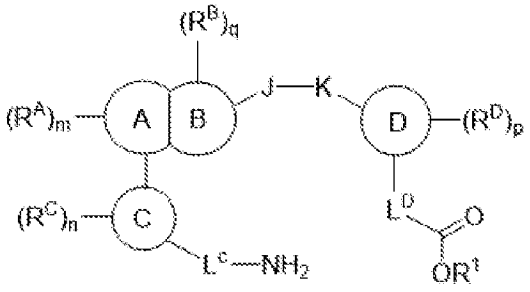
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Система комплемента является ответвлением иммунной системы организма, которое повышает способность антител и фагоцитарных клеток уничтожать и удалять из организма чужеродные частицы (например, патогены). Система комплемента включает в себя набор белков плазмы, которые действуют сообща, атакуя внеклеточные формы патогенов и индуцируя ряд воспалительных реакций, помогающих бороться с инфекцией. Активация комплемента может происходить несколькими путями. Например, активация комплемента может происходить спонтанно в ответ на определенные патогены или путем связывания антител с патогеном. При активации белков комплемента запускается каскад, в результате которого один белок комплемента индуцирует активацию следующего белка в последовательности. Активация небольшого количества белков комплемента в начале пути сильно усиливается каждой последующей ферментативной реакцией, что приводит к быстрой генерации непропорционально большого ответа комплемента. (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, pages 59-88). У здоровых организмов существуют регуляторные механизмы для предотвращения неконтролируемой активации комплемента.

При активации белки комплемента могут связываться с патогеном, опсонизируя его для поглощения фагоцитами, несущими рецепторы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков комплемента действуют как хемоаттрактанты для рекрутирования большего количества фагоцитов к месту активации комплемента, а также для активации этих фагоцитов. Далее белки комплемента создают у внедряющихся микроорганизмов отверстия или поры, приводящие к их разрушению. Хотя комплемент играет важную роль в защите организма от чужеродных микроорганизмов, он также может разрушать здоровые клетки и ткани. Несоразмерная активация комплемента предполагается при длинном перечне болезненных патологий (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, pages 219-228), поражающих иммунную, почечную, сердечно-сосудистую и неврологическую системы. Соответственно, существует необходимость в разработке дополнительных ингибиторов системы комплемента, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I);

где:

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо конденсировано с кольцом в двух и только двух соседних положениях;

кольцо представляет собой арил или гетероарил;

кольцо представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-CH_2-$, -NH-, $-CH_2CH_2-$, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)-, -CH(арил)-, $-C(алкил)_2-$, -CH(циклоалкил)- или ;

K представляет собой связь, -O-, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)- или -CH(циклоалкил)-;

при этом по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, -C(O)-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH(алкил)- или -CH(арил)-;

L^C представляет собой связь, $-CH_2-$, -CH(алкил)-, -CH(циклоалкил)-, -CH(гидроксиалкил)-, -CH(галогеналкил)-, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, -CF(алкил)-, -C(O)-, $-CD_2-$ или -CH(D)- ;

L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, $-CD_2-$, -CH(D)-, -CH(алкил)-, -CH(циклоалкил)-, $-CHNH_2-$, -CH(NH(алкил))-, -CH(NH(циклоалкил))- или связь;

R^A представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, амино, алкил, алкоксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно

замещенный (гетероциклоалкил)алкил, -C(O)OH, -C(O)NH_2-, -C(O)N(алкил)$_2$-, -CH_2C(O)OH, -NO_2, -CH_2NH(необязательно замещенный алкил), -CH_2N(Boc)(необязательно замещенный алкил), -CH_2NH((циклоалкил)алкил), -CH_2N(алкил)(циклоалкил), -CH_2N(алкил)((циклоалкил)алкил), -NH(необязательно замещенный алкил), -NH(циклоалкил), -NH((циклоалкил)алкил), -NH((гетероциклоалкил)алкил), -N(алкил)$_2$, -N(алкил)((циклоалкил)алкил, -N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил, -NH(гетероарилалкил), -CH_2O(необязательно замещенный арил), -C(O)O(алкил), -C(O)NH(необязательно замещенный алкил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или -CH_2N(алкил)$_2$;

R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), галоген, циано, амино, -C(O)OH, -CH_2C(O)OH, -C(O)NH_2, -C(O)NH(циклоалкил), -C(O)NH(алкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)(алкил), алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил;

R^C представляет собой H, галоген, -OH или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

R^D представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, -NH_2, -NH(Ac), -NH(алкил), -N(алкил)$_2$, -NH(CO)(алкил), -CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(алкил), -C(O)NH_2, -C(O)OH или -NHC(O)O(алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкоксил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкоксил или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

m, n, p и q, каждый независимо, равен 0, 1 или 2.

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

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способы лечения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. В определенных вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома. В некоторых других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефропатии, C3-гломерулонефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение. В дополнительных аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое заболевание или нарушение со стороны органа зрения. В других аспектах заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой дегенерацию желтого пятна, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), отек желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, хориоидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, отторжение трансплантата роговицы, дистрофию роговицы, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, экологическую болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ингибиторы системы комплемента полезны в терапевтических способах и композициях, подходящих для лечения нарушений иммунной, почечной, сердечно-сосудистой и неврологической систем. В настоящем документе представлены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Определения

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т. е. для по меньшей мере одного)

грамматического объекта описания. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «гетероатом» признан в данной области техники и означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. К иллюстративным гетероатомам относятся бор, азот, кислород, фосфор, сера и селен, а также, в качестве альтернативы, кислород, азот или сера.

Термин «алкил», используемый в данном документе, относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В определенных вариантах осуществления изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C_1-C_{30} для неразветвленной цепи, C_3-C_{30} для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 20 или менее, или 10 или менее. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_1-C_{10} алкильной группе. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_1-C_6 алкильной группе, например C_1-C_6 алкильной группе с неразветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_3-C_{12} алкильной группе с разветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C_3-C_8 алкильной группе с разветвленной цепью. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин «циклоалкил» означает моно- или бициклические или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое содержит от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5 до 12 атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно - от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C_3-C_7)циклоалкил, который представляет моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают в себя мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца соединены алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т.е. мостиковая группа формы $(CH_2)_w$-, где w равно 1, 2 или 3). Репрезентативные примеры бициклических кольцевых систем включают бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, но не ограничиваются ими.

Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с или фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил соединен с исходным молекулярным фрагментом посредством любого атома углерода внутри моноциклического циклоалкильного кольца. Циклоалкильные группы необязательно являются замещенными. В определенных вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, сконденсированное с или фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом, или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, причем конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен.

Термин «(циклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Примером циклоалкила является циклогексилметильная группа.

Термин «гетероциклоалкил», используемый в данном документе, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включающей, но не ограничивающейся моноциклическими, бициклическими и трициклическими кольцами, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц ненасыщенности, во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к получению ароматической кольцевой системе и содержит от 3 до 12 атомов, включающих по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или серу. Для целей пояснения, которое не должно истолковываться как ограничивающее объем данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридинил, азиринил, оксиранил, тииранил, тииренил, диоксиранил, диазиринил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиэтанил, тиэтил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиэтанил, дитиэтил, диоксаланил, оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолидинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопранил, тритианил и 2-азобицикл[3.1.0]гексан. Гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, как описано ниже.

Термин «(гетероциклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится

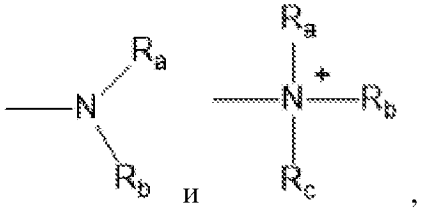
к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклильными) группами.

Термин «алкенил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 углеродов и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образуемую в результате удаления двух водородов. Репрезентативные примеры алкенила включают этелил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил, но не ограничиваются ими. Ненасыщенная(-ые) связь(-и) алкенильной группы может (могут) быть расположена(-ы) в любом месте этого фрагмента и может (могут) иметь либо конфигурацию (Z), либо конфигурацию (E) относительно двойной(-ых) связи(-ей).

Термин «алкинил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры алкинила включают ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилен» является признанным в данной области техники и, в контексте данного документа, относится к дирадикалу, получаемому путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, как это определено выше. В одном варианте осуществления изобретения алкилен относится к дизамещенному алкану, т. е алкану, замещенному в двух положениях такими заместителями, как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано или тому подобному. А именно, в одном варианте осуществления изобретения «замещенный алкил» представляют собой «алкилен».

Термин «амино» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится как к незамещенным, так и замещенным аминам, например к фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



где R_a, R_b и R_c, каждый независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_x-R_d$ или R_a и R_b, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре; R_d представляет собой арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; и x равно нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 8. В определенных вариантах осуществления

только один из R_a или R_b может представлять собой карбонил, например, R_a, R_b, и азот вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления изобретения R_a и R_b (и необязательно R_c) каждый независимо представляет водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_x-R_d$. В определенных вариантах осуществления R_a и R_b каждый из которых независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила, (циклоалкил)алкила, (гетероциклоалкил)алкила, арилалкила, гетероарилалкила, алкоксиалкила или галогеналкила, любой из которых может быть дополнительно замещен (например, с помощью галогена, алкила, алкокси, гидрокси и т. д.). В определенных вариантах осуществления термин «амино» относится к $-NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкиламино» относится к -NH(алкилу).

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «диалкиламино» относится к $-N(алкил)_2$.

Термин «амидо», используемый в данном документе, означает -NHC(=O)-, где амидогруппа связана с исходным молекулярным фрагментом посредством азота. Примеры амидогруппы включают алкиламидо, такую как $CH_3C(=O)N(H)-$ и $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$.

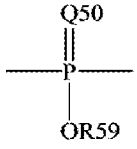
Термин «ацил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к любой группе или радикалу формы RCO-, где R представляет собой органическую группу, например алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил. Репрезентативные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном варианте осуществления изобретения термин «аминоалкил» относится к аминометильной группе, т. е. $-CH_2NH_2$.

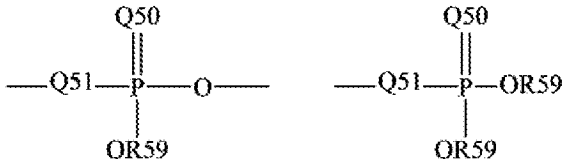
Термин «аминоацил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин «аминотионил», используемый в данном документе, относится к аминоацилу, в котором O из RC(O)- был замещен серой, тем самым образуя форму RC(S)-.

Термин «фосфорил» является термином данной области техники и используется в данном документе, в целом, он может быть представлен формулой:



где Q50 представляет S или O, и R59 представляет водород, низший алкил или арил; например $-P(O)(OMe)-$ или $-P(O)(OH)_2$. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, определены выше, и Q51 представляет O, S или N; например -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)$(OH)_2$. Когда Q50 представляет собой S, форсфорильный фрагмент представляет собой «фосфоротиоат».

Термин «аминофосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, как определено в данном документе; например -P(O)(OH)NMe_2.

Термин «азид» или «азидо», используемый в данном документе, означает группу -N_3.

Термин «карбонил», используемый в данном документе, относится к -C(=O)-.

Термин «тиокарбонил», используемый в данном документе, относится к -C(=S)-.

Термин «алкилфосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, как определено в данном документе; например -P(O)(OH)Me.

Термин «алкилтио», используемый в данном документе, относится к алкил-S-. Термин «(алкилтио)алкил» относится к алкильной группе, замещенной алкилтиогруппой.

Термин «карбокси», используемый в данном документе, означает группу -CO_2H.

Термин «арил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, используется для включения моноциклических, бициклических и полициклических ароматических групп углеводородов, например бензола, нафталина, антрацена и пирена. Как правило, арильная группа содержит от 6-10 атомов углеродного кольца (т. е. (C_6-C_{10})арил). Ароматическое кольцо может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «коденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим углеводородом, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «арил» относится к фенильной группе.

Термин «гетероарил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к моноциклической, бициклической и полициклической

ароматической группе, имеющей от 3 до 12 общих атомов, включающих в кольцевой структуре один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера. Примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. «Гетероарил» может замещаться в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, арилалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (например, трифторметил), циано и тому подобными. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «коденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматической группой, содержащей один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами.

Термин «аралкил» или «арилакил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, причем этот фрагмент присоединен к исходной молекуле посредством алкильной группы.

Термин «гетероаралкил» или «гетероарилакил» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, но не ограничиваются ими.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой.

Термин «алкоксикарбонил» означает алкоксигруппу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную -C(=O)-, как определено в данном документе.

Репрезентативные примеры алкоксикарбонила включают метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилкарбонил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкилкарбонила включают ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил, но не ограничиваются ими.

Термин «арилкарбонил», используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры арилкарбонила включают бензоил и (2-пиридинил)карбонил, но не ограничиваются ими.

Термины «алкилкарбонилокси» и «арилкарбонилокси», используемые в данном документе, означают алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкилкарбонилоксигруппы включают ацетокси, этилкарбонилокси и *трет*-бутилкарбонилокси, но не ограничиваются ими. Репрезентативные примеры арилкарбонилоксигруппы включают фенилкарбонилокси, но не ограничиваются ею.

Термин «алкенокси» или «алкеноксил», используемый в данном документе, означает алкенильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. Репрезентативные примеры алкеноксила включают 2-пропен-1-оксил, но не ограничиваются им (т. е. CH_2=CH-CH_2-O-) и винилокси (т. е. CH_2=CH-O-).

Термин «арилокси», используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин «гетероарилокси», используемый в данном документе, означает гетероарильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода.

Термин «карбоциклил», используемый в данном документе, означает моноциклический или мультициклический (например, бициклический, трициклический и т.д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который полностью насыщен или содержит одну или более ненасыщенных связей, и во избежание неопределенности степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенила). Примерами карбоциклильных групп являются 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин «циано» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -CN.

Термин «галоген» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин «галогеналкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все водороды замещены атомами галогенов.

Термин «гидрокси» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к -OH.

Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе, означает по меньшей мере одну гидроксильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил, но не ограничиваются ими.

Термин «силил», используемый в данном документе, включает гидрокарбильные производные силильной (H_3Si) группы (т.е. (гидрокарбил)$_3$Si-), причем гидрокарбильные группы являются одновалентными группами, образованными путем удаления атома водорода из углеводорода, например этила, фенила. Углеводородные группы могут представлять собой комбинации различных групп, которые могут различаться с целью обеспечения ряда силильных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

Термин «силилокси», используемый в данном документе, означает силильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходной молекуле посредством атома кислорода.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях по данному изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению, могут быть оптически активными. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получать асимметричным синтезом или дериватизацией с помощью хирального вспомогательного вещества, когда получаемую диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют, чтобы получить чистые желаемые энантиомеры. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящими

оптически-активными кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, с помощью фракционной кристаллизации или методов хроматографии, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Будет понятно, что термины «замещение» или «замещенный» включают в себя подразумеваемую оговорку о том, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например к соединению, которое спонтанно не претерпевает превращение, такое как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другую реакцию.

Термин «замещенный» также предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные в данном документе выше. Допустимые заместители могут быть одними или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Данное изобретение не ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

В определенных вариантах осуществления необязательные заместители, рассматриваемые в данном изобретении, включают галоген, азид, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклил, (гетероциклил)алкил, гидроксил, алкоксил, амино, аминоалкил, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, эфир (например, -алкилен-О(алкил)), алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон (например, -СО(алкил)), альдегид (-С(О)Н), сложный эфир (например, -СОО(алкил)), галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил и циано.

Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» или «замещенный или незамещенный», когда он предшествует перечню химических фрагментов, означает, что в этом перечне химических фрагментов, который следует далее, каждый элемент замещен или не замещен. Например, «замещенный или незамещенный арил, гетероарил и циклоалкил» или «необязательно замещенный арил, гетероарил и циклоалкил» означает замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил и замещенный или незамещенный циклоалкил.

Фраза «защитная группа», используемая в данном документе, означает временные заменители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, ацетали и

кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Была рассмотрена область химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). Защищенные формы соединений по изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Для целей изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, внутренняя сторона обложки.

Другие химические термины данного документа используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, включен в данный документ посредством ссылки). Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист с обычной квалификацией в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения формулы I. В другом примере соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например две молекулы соединения формулы I на молекулу винной кислоты.

Используемый в данном документе термин «пролекарство» относится к соединению, которое может метаболизироваться in vivo с получением соединения формулы I. Таким образом, пролекарства включают соединения, которые можно получить путем модификации одной или более функциональных групп в соединении формулы I с получением соответствующего соединения, которое может метаболизироваться in vivo, с получением соединения формулы I. Такие модификации известны в данной области техники. Например, одна или более гидроксильных групп или аминовых групп в соединении формулы I могут быть ацилированы группами алкил-C(=O)- или остатками аминокислот с получением пролекарства.

Пролекарственные формы соединения, несущего различные азотсодержащие функциональные группы (амино, гидроксиамино, амид и др.), могут включать следующие виды производных, где каждая R_p группа по отдельности может быть водородом,

замещенным или незамещенным алкилом, ариловом, алкенилом, алкинилом, гетероциклом, алкиларилом, арилалкилом, аралкенилом, аралкинилом, циклоалкилом или циклоалкенилом.

(a) Карбоксамиды, представлены как -NHC(O)R_p

(b) Карбаматы, представлены как -NHC(O)OR_p

(c) (Ацилокси)алкилкарбаматы, представлены как NHC(O)OROC(O)R_p

(d) Енамины, представлены как -NHCR(=CHCO_2R_p) или -NHCR(=CHCONR_pR_p)

(e) Основания Шиффа, представлены как -N=CR_pR_p

(f) Основания Манниха (из карбоксимидных соединений), представленные как RCONHC$H_2NR_pR_p$.

Получение таких производных пролекарств обсуждается в различных литературных источниках (примеры: Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO0041531, p. 30).

Пролекарственные формы карбонилнесущих соединений включают сложные эфиры (-CO_2R_m), где R_m группа соответствует любому спирту, высвобождение которого в организме посредством ферментативных или гидролитических процессов будет происходить на фармацевтически приемлемых уровнях. Другое пролекарство, полученное из формы карбоновой кислоты по данному описанию, может быть типом четвертичной соли структуры, описанной Bodor et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в данном документе, относятся к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или наполнителю, с помощью которого соединение вводят или готовят в составе для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, солевые растворы и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевина и тому подобное. Кроме того, могут использовать вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в работе *Remington's* Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «лечить», используемый в данном документе, означает предотвращать, останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления «лечить» означает останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления «лечить» означает снижать по меньшей мере одно объективное проявление у субъекта заболевания или состояния.

Термин «эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для достижения необходимого биологического эффекта.

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа относится к количеству, достаточному для достижения желаемого

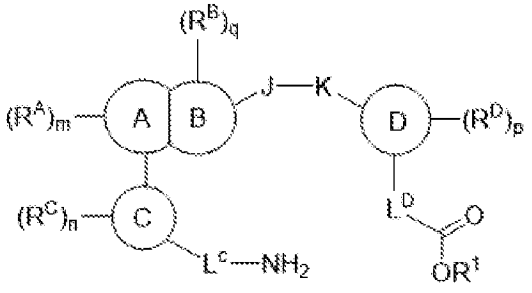
терапевтического эффекта.

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

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

Соединения

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



(I);

где:

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо конденсировано с кольцом в двух и только двух соседних положениях;

кольцо представляет собой арил или гетероарил;

кольцо представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-CH_2-$, -NH-, $-CH_2CH_2-$, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)-, -CH(арил)-, $-C(алкил)_2-$, -CH(циклоалкил)- или ;

K представляет собой связь, -O-, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)- или -CH(циклоалкил)-;

при этом по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, -C(O)-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH(алкил)- или -CH(арил)-;

L^C представляет собой связь, $-CH_2-$, -CH(алкил)-, -CH(циклоалкил)-, -CH(гидроксиалкил)-, -CH(галогеналкил)-, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, -CF(алкил)-, -C(O)-, $-CD_2-$ или -CH(D)- ;

L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, $-CD_2-$, -CH(D)-, -CH(алкил)-, -CH (циклоалкил)-, $-CHNH_2-$, -CH(NH(алкил))-, -CH(NH(циклоалкил))- или связь;

R^A представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, амино, алкил, алкоксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, -C(O)OH, $-C(O)NH_2-$, $-C(O)N(алкил)_2-$, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-CH_2NH$(необязательно замещенный алкил), $-CH_2N$(Boc)(необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH$((циклоалкил)алкил), $-CH_2N$(алкил)(циклоалкил), $-CH_2N$(алкил)((циклоалкил)алкил), -NH(необязательно замещенный алкил), -NH(циклоалкил), -NH((циклоалкил)алкил), -NH((гетероциклоалкил)алкил), $-N(алкил)_2$, -N(алкил)((циклоалкил)алкил, -N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил, -NH(гетероарилалкил), $-CH_2O$(необязательно замещенный арил), -C(O)O(алкил), -C(O)NH(необязательно замещенный алкил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или $-CH_2N(алкил)_2$;

R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), галоген, циано, амино, -C(O)OH, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(циклоалкил), -C(O)NH(алкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)(алкил), алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил;

R^C представляет собой H, галоген, -OH или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

R^D представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(алкил), $-N(алкил)_2$, -NH(CO)(алкил), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)$(алкил), $-C(O)NH_2$, -C(O)OH или -NHC(O)O(алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкоксил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкоксил или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

m, n, p и q, каждый независимо, равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I):

J представляет собой $-CH_2-$, -NH-, $-CH_2CH_2-$ или -C(O)-;

K представляет собой связь, -O-, -NH- или -C(O)-;

причем если J представляет собой -NH-, тогда K представляет собой связь или -C(O)-;

L^C представляет собой $-CH_2-$, -CH(алкил)- или -CH(гидроксиалкил)-;

R^A представляет собой H, галоген, гидроксил, алкил, алкоксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, -C(O)OH, $-NO_2$, $-CH_2NH$(необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH$((циклоалкил)алкил), -NH((циклоалкил)алкил, $-CH_2O$(необязательно замещенный арил), -C(O)O(алкил), -C(O)NH(необязательно замещенный алкил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или $-CH_2N(алкил)_2$;

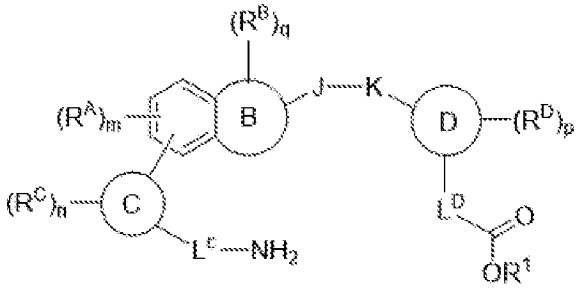
R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), алкил, -C(O)OH, гидроксиалкил, тозил, гетероциклоалкил, $-C(O)NH_2$ или -C(O)NH(циклоалкил);

R^C представляет собой H или галоген;

R^D представляет собой H или галоген, гидроксил, алкил, алкоксил, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, -NHC(O)O(алкил) или галогеналкоксил; и

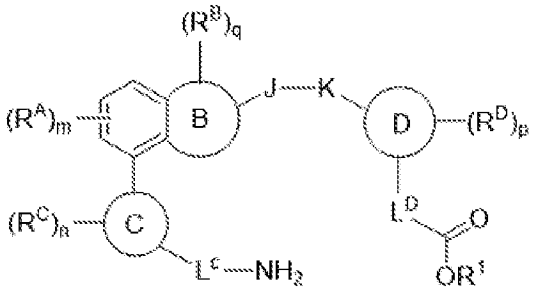
R^1 представляет собой H или алкил.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ia):



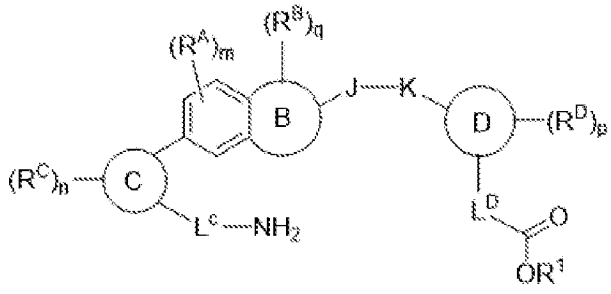
(Ia).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ia-1):



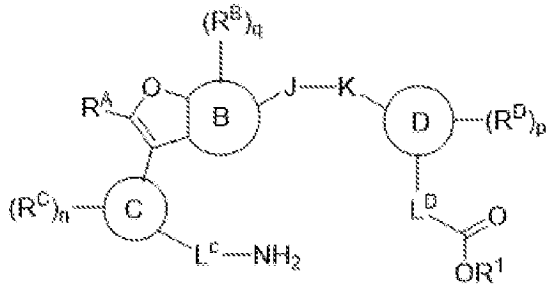
(Ia-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ia-2):



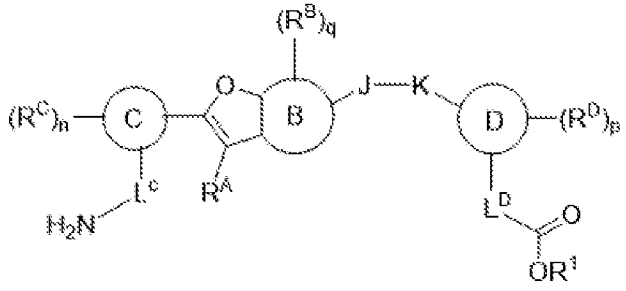
(Ia-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ib-1):



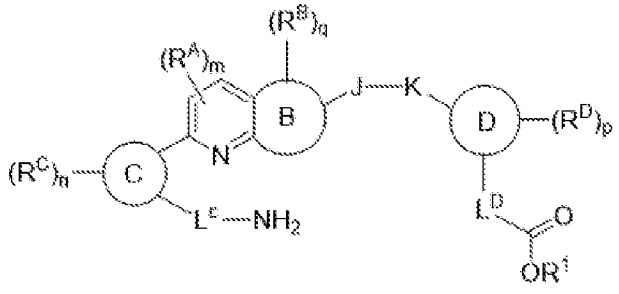
(Ib-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ib-2):



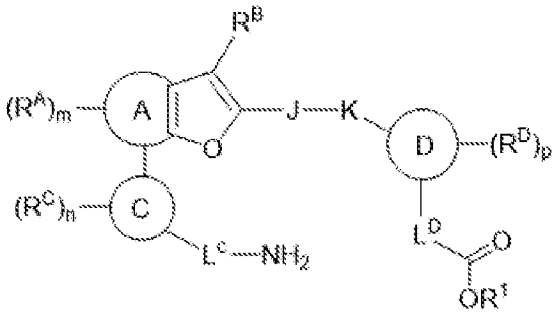
(Ib-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ic-1):



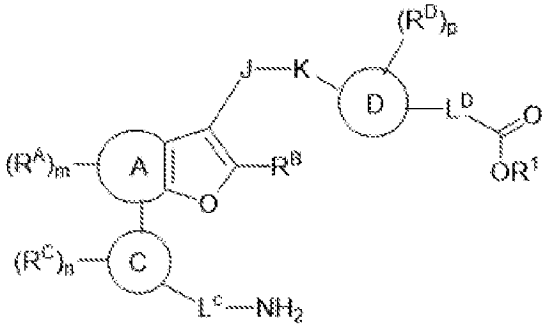
(Ic-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Id-1):



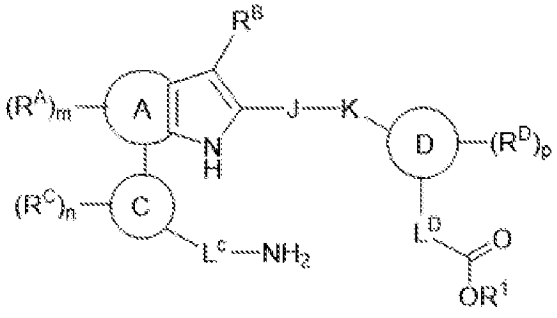
(Id-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Id-2):



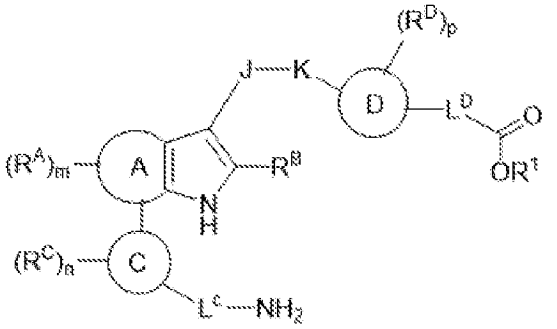
(Id-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ie-1):



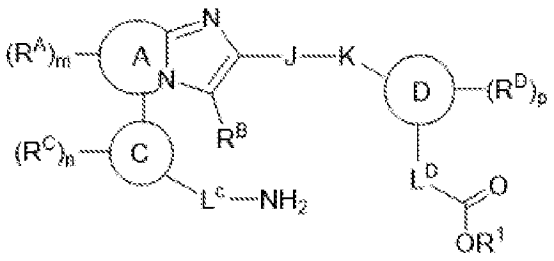
(Ie-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ie-2):



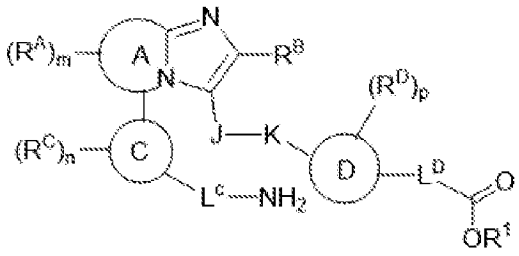
(Ie-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (If-1):



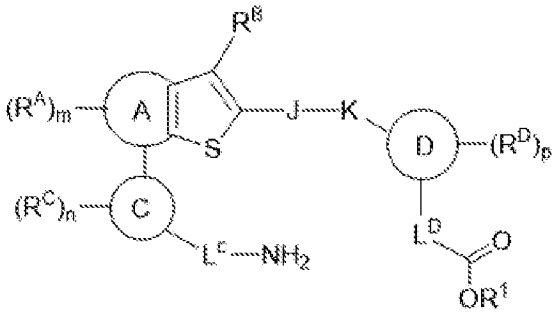
(If-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (If-2):



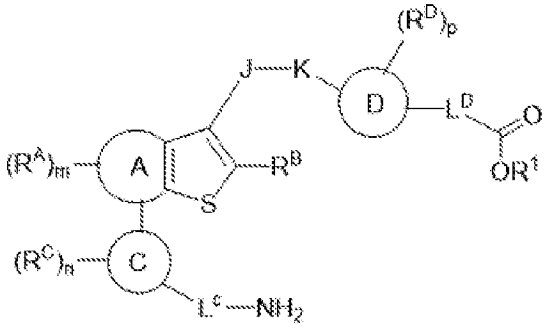
(If-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ig-1):



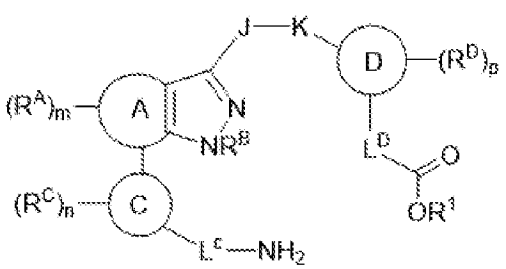
(Ig-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ig-2):



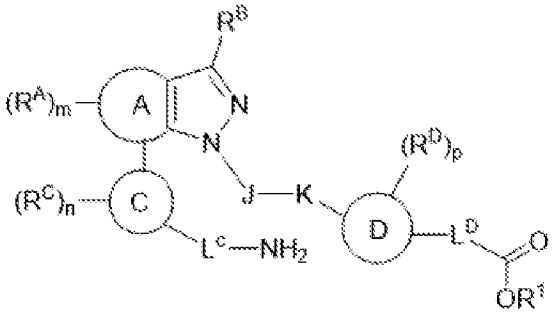
(Ig-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ih-1):



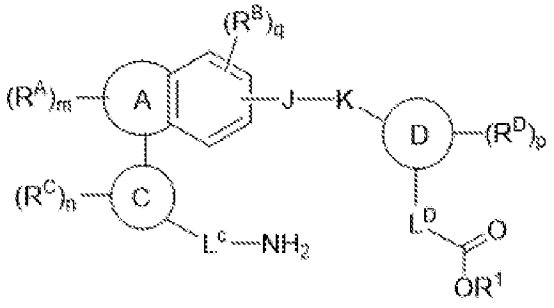
(Ih-1).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ih-2):



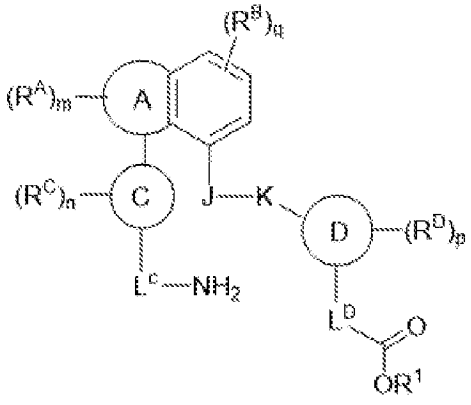
(Ih-2).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ij):



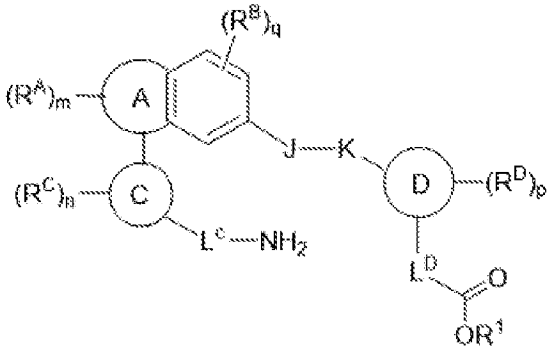
(Ij).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ij-1):



(Ij-1).

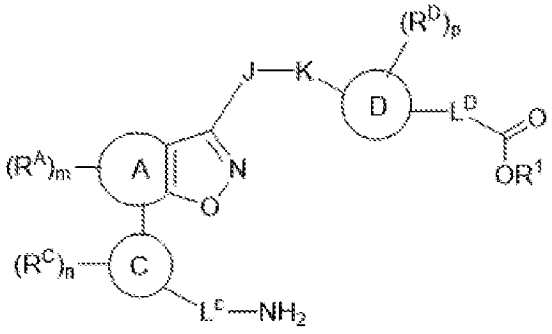
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ij-2):



(Ij-2).

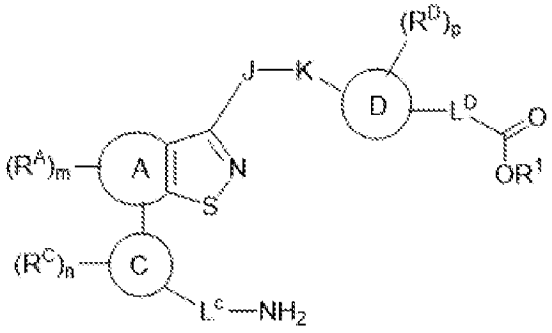
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы

(Ik):



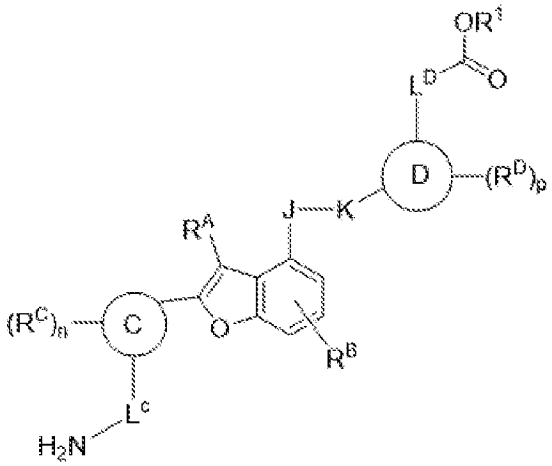
(Ik).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Im):



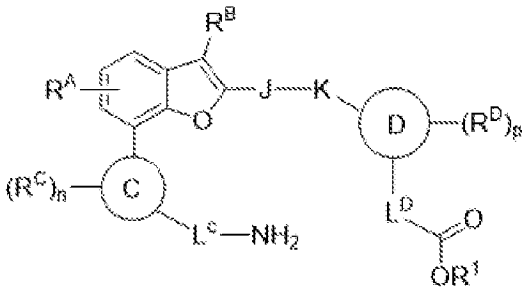
(Im).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIa):



(IIa).

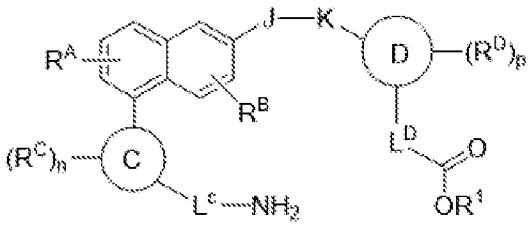
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIb):



(IIb).

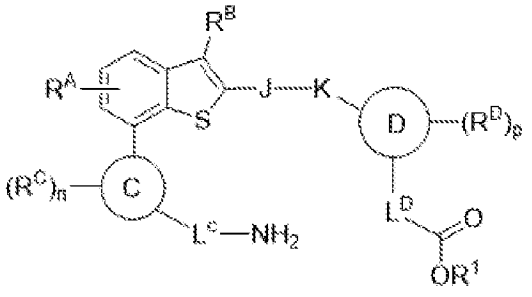
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы

(IIc):



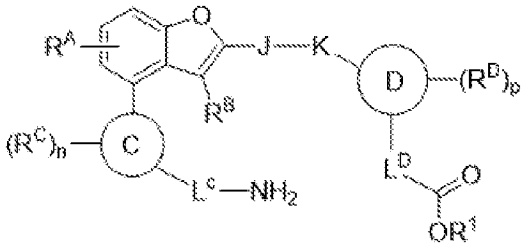
(IIc).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IId):



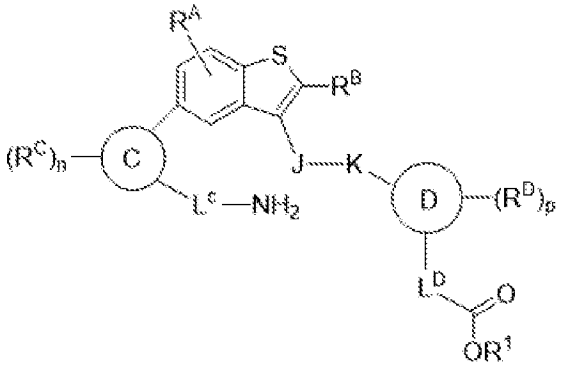
(IId).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIe):



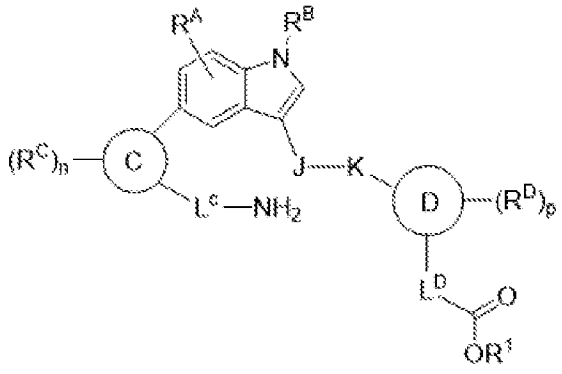
(IIe).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIf):



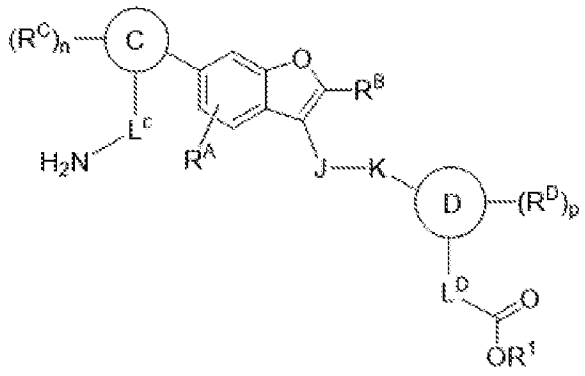
(IIf).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIg):



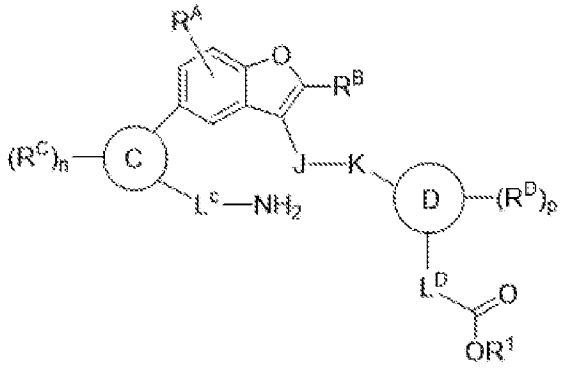
(IIg).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIh):



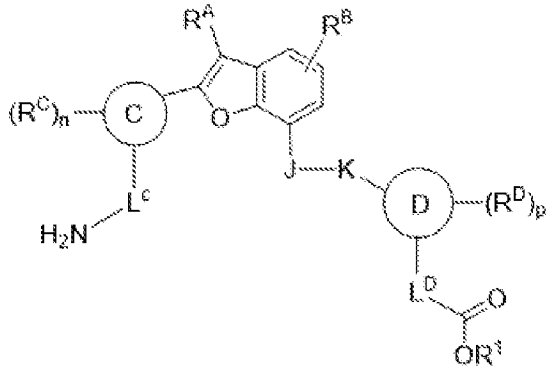
(IIh).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIj):



(IIj).

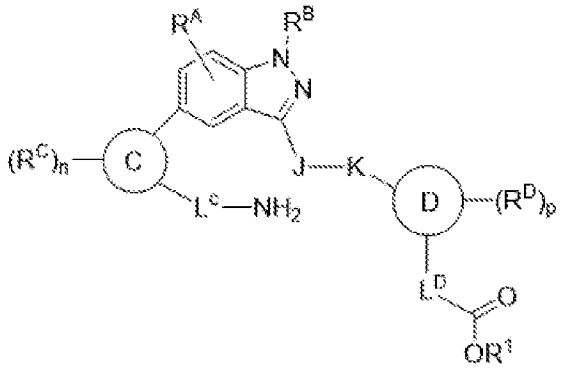
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIk):



(IIk).

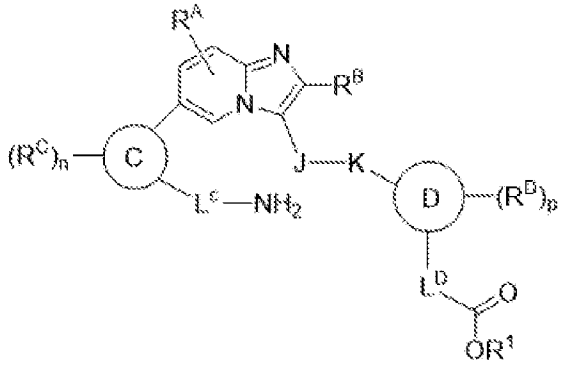
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы

(IIm):



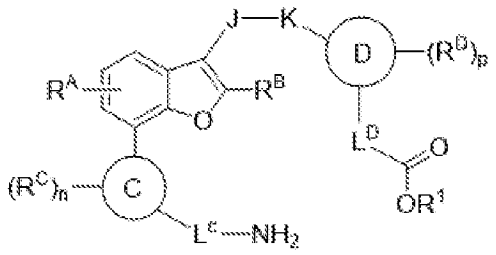
(IIm).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIn):



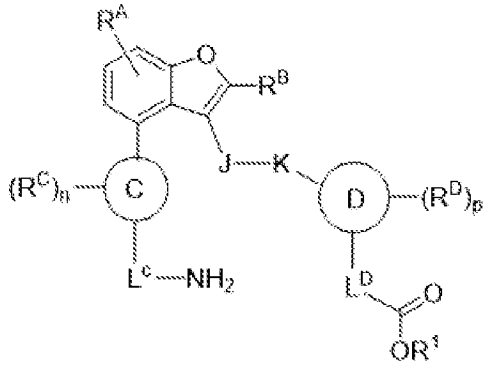
(IIn).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIo):



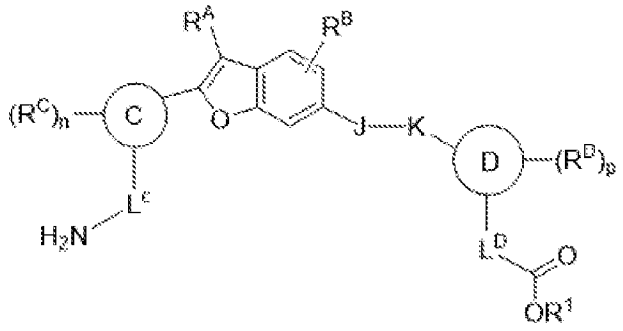
(IIo).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIp):



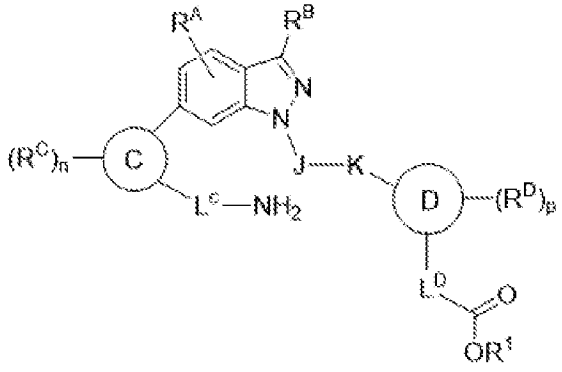
(IIp).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIq):



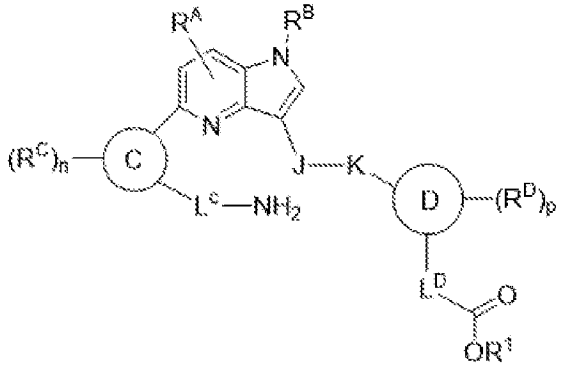
(IIq).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIr):



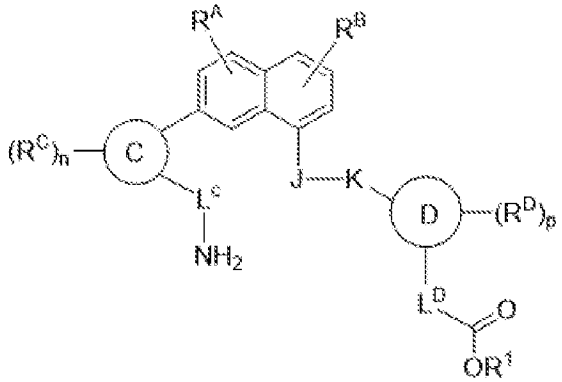
(IIr).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIs):



(IIs).

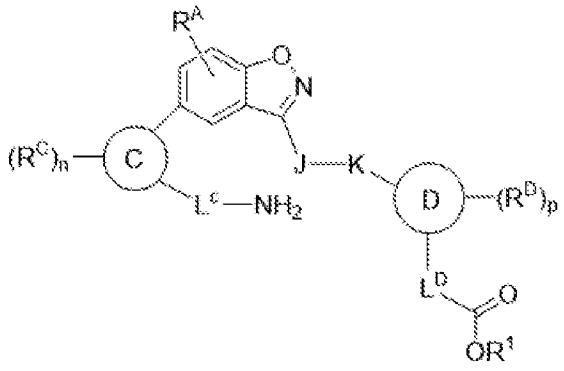
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIt):



(IIt).

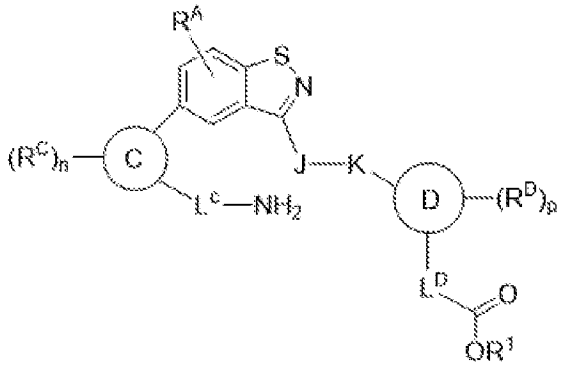
В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы

(IIu):



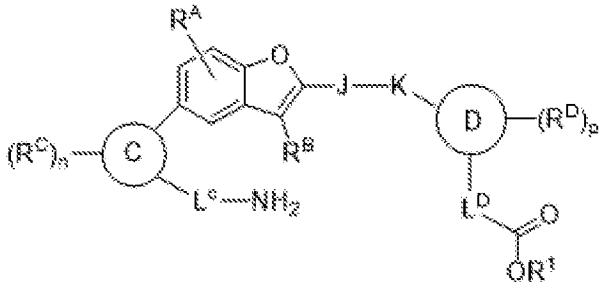
(IIu).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIv):



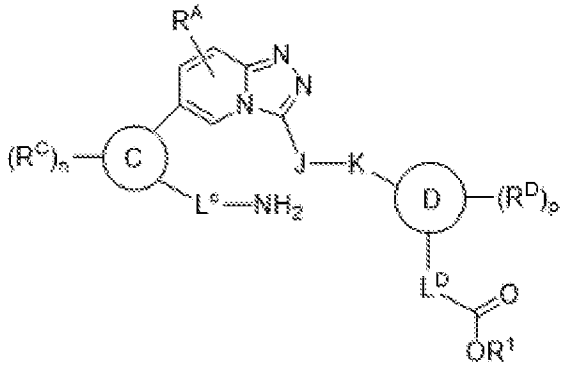
(IIv).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIw):



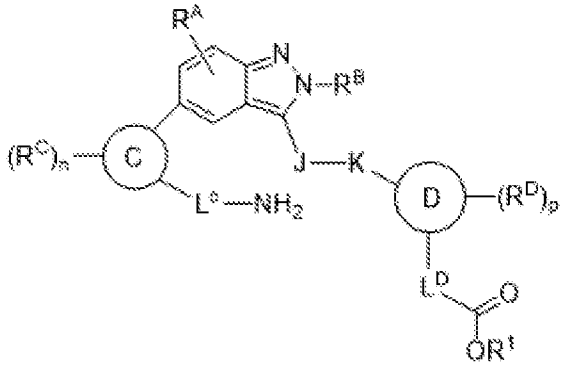
(IIw).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIx):



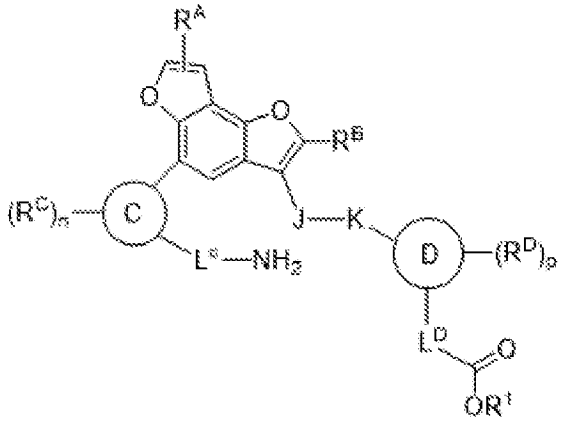
(IIx).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIy):

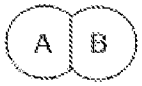


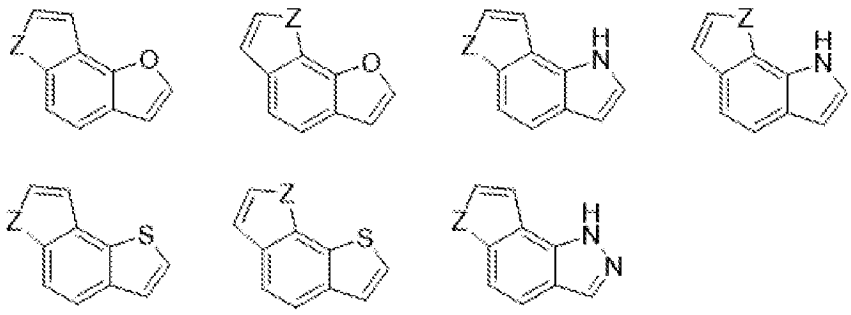
(IIy).

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIz):

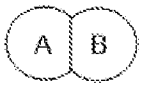
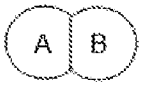


(IIz).

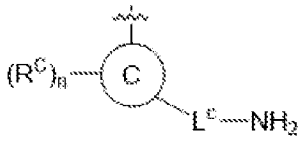
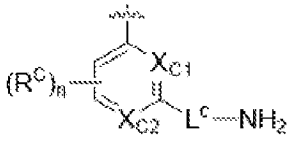
Как описано выше в определениях, арильные и гетероарильные группы охватывают бициклические и полициклические кольцевые структуры. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления фрагмент  присутствующий в формуле (I) представляет собой трициклическую кольцевую структуру, такую как одна из следующих трициклических кольцевых структур:



, где Z представляет собой O, NH, -CH-CH- или -CH-N-. Например, фрагмент может представлять собой трициклическую кольцевую структуру, такую как любая из следующих: бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран, 6H-фуро[2,3-e]индол, фуро[2,3-f]хинолин, нафто[1,2-b]фуран, фуро[3,2-h]хинолин, бензо[2,1-b:3,4-b']дифуран, 8H-фуро[3,2-g]индол, 1H-фуро[2,3-g]индол, 1,6-дигидропирроло[2,3-e]индол, 1H-пирроло[2,3-f]хинолин, 1H-бензо[g]индол, 1H-

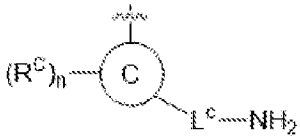
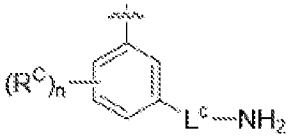
пирроло[3,2-h]хинолин, 1,8-дигидропирроло[3,2-g]индол, 8H-фуро[3,2-g]индол, тиено[2,3-e]бензофуран, 6H-тиено[2,3-e]индол, тиено[2,3-f]хинолин, нафто[1,2-b]тиофен, тиено[3,2-h]хинолин, тиено[3,2-g]бензофуран, 8H-тиено[3,2-g]индол, 1H-фуро[2,3-g]индазол, 1,6-дигидропирроло[2,3-g]индазол, 1H-пиразоло[3,4-f]хинолин, 1H-бензо[g]индазол, 1H-пиразоло[4,3-h]хинолин, 1,8-дигидропирроло[3,2-g]индазол и 1H-фуро[3,2-g]индазол. В определенных таких вариантах осуществления R^A и кольцо могут быть присоединены к фрагменту  в любом открытом положении в кольце и R^B и -J- могут быть присоединены к фрагменту  в любом открытом положении в кольце .

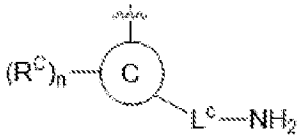
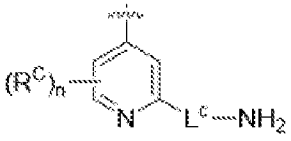
В любом из предыдущих вариантов осуществления кольцо может представлять собой 6-членный арил или гетероарил.

Например, в определенных вариантах осуществления,  представляет собой  ;

X_{C1} представляет собой CH или N; и

X_{C2} представляет собой CH или N.

В определенных вариантах осуществления  представляет собой  .

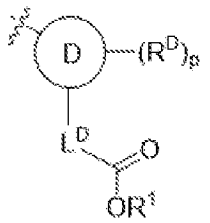
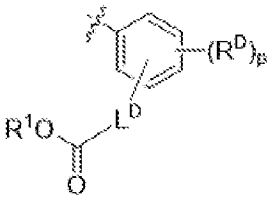
В определенных вариантах осуществления  представляет собой  .

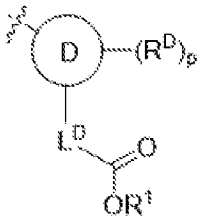
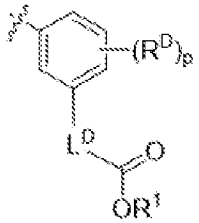
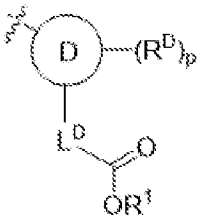
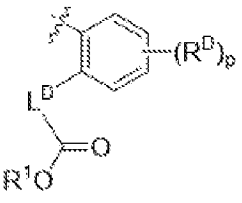
В определенных вариантах осуществления L^C представляет собой $-CH_2-$.

В определенных вариантах осуществления R^C представляет собой H. Альтернативно, R^C может представлять собой галоген, предпочтительно F.

В определенных вариантах осуществления -J-K- представляет собой $-CH_2-$, -NH-, $-CH_2-O-$, $-CH_2CH_2-O-$, -C(O)-NH- или -NHC(O)-. Предпочтительно, -J-K- представляет собой $-CH_2-O-$ или -C(O)-NH-.

В любом из предыдущих вариантов осуществления кольцо может представлять собой арил.

Например, в определенных вариантах осуществления,  представляет собой  .

Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления,  представляет собой  . Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления,  представляет собой  .

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или связь. Предпочтительно, L^D представляет собой $-CH_2-$.

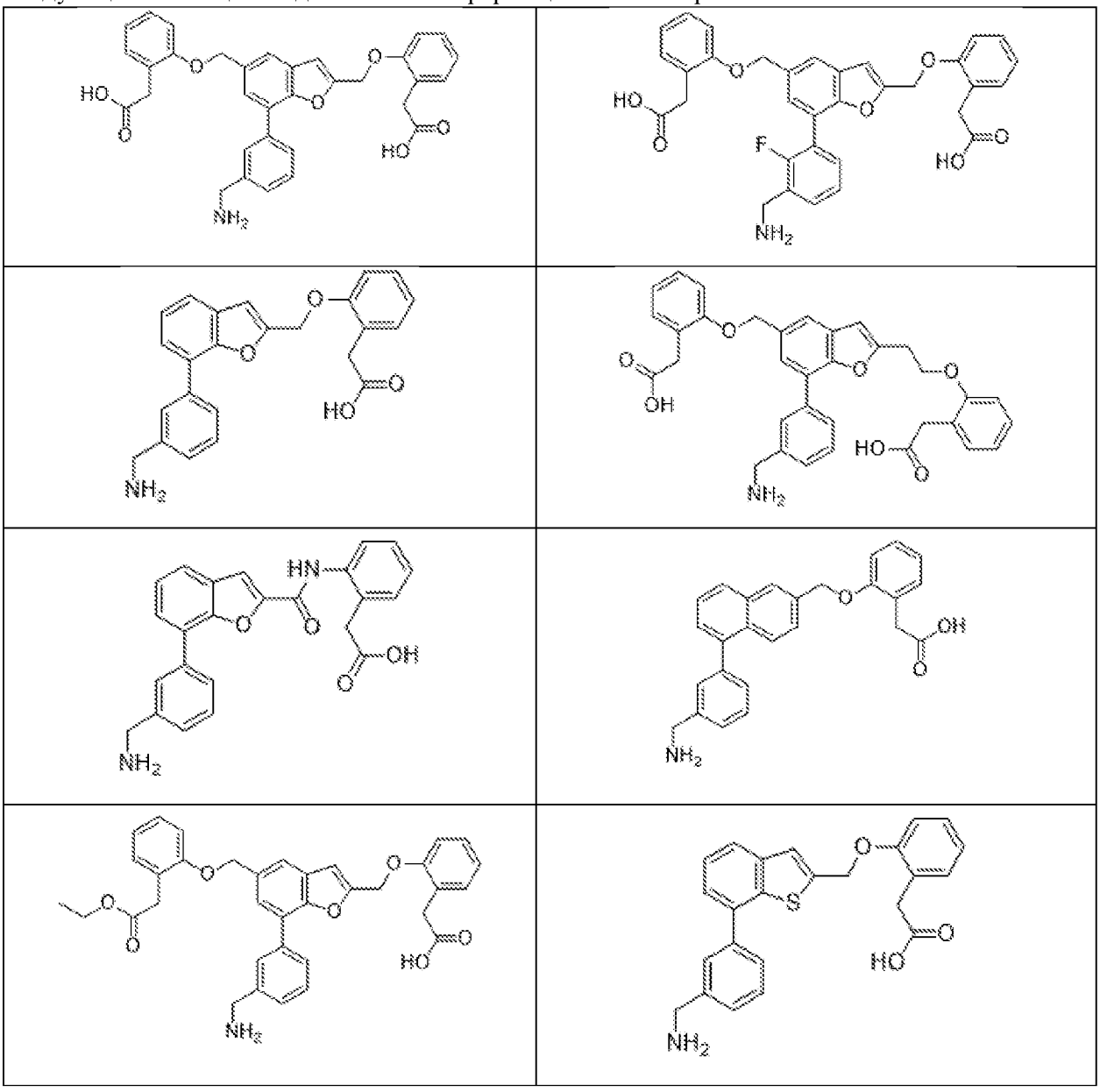
В определенных вариантах осуществления R^D представляет собой H, галоген, гидроксил, алкил или алкоксил. Предпочтительно, R^D представляет собой H.

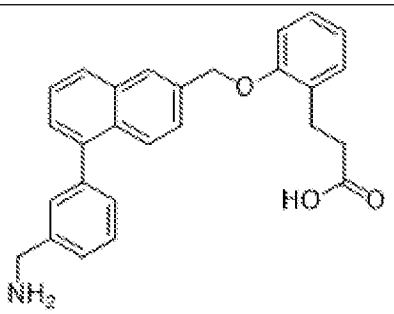
В определенных вариантах осуществления R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), галоген, циано, амино, -C(O)OH, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(циклоалкил), гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

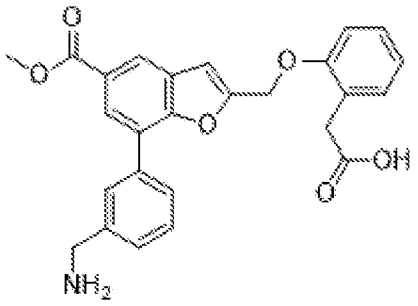
В определенных вариантах осуществления R^B представляет собой H, алкил или -C(O)OH. Предпочтительно, R^B представляет собой H.

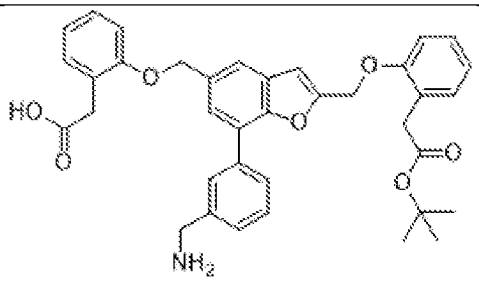
В определенных вариантах осуществления R^A представляет собой H, алкил, алкоксил или $-CH_2O$(необязательно замещенный арил). В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой H.

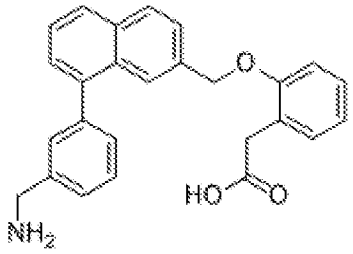
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

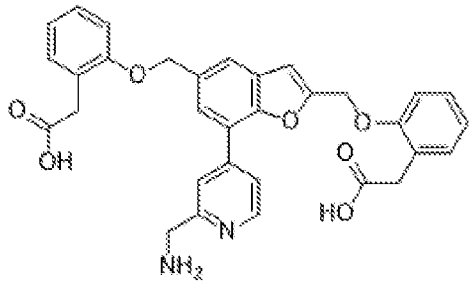


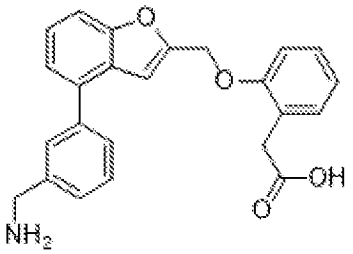


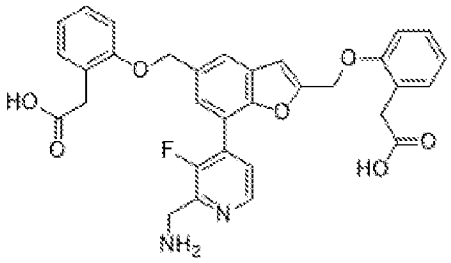


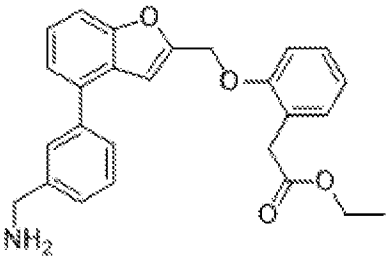


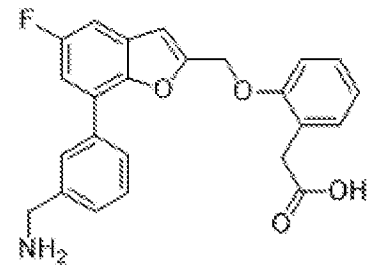


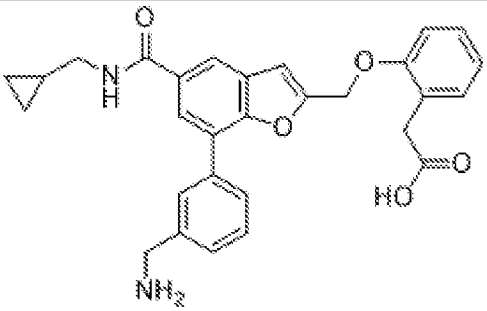


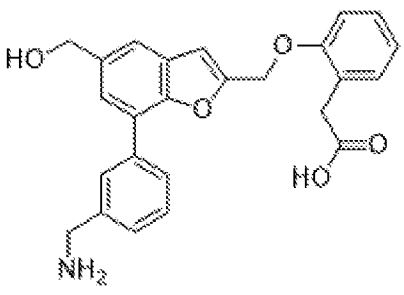


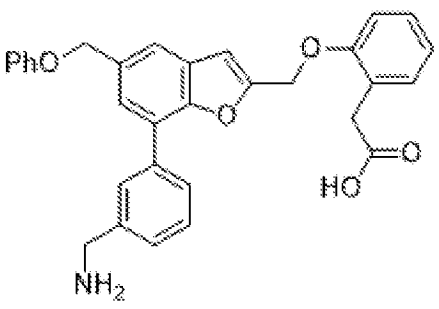


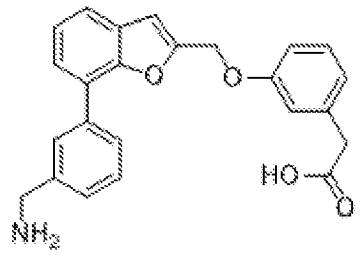
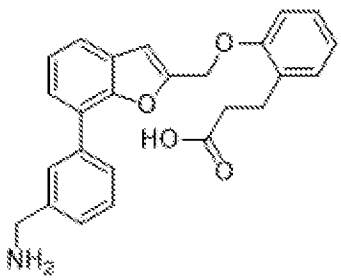
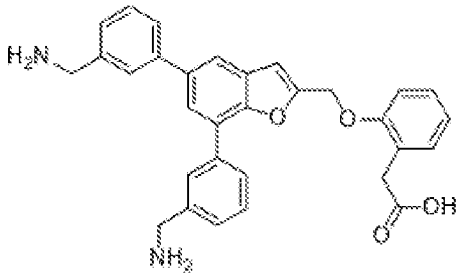
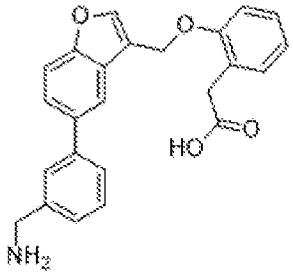
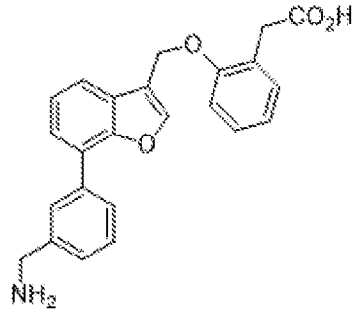
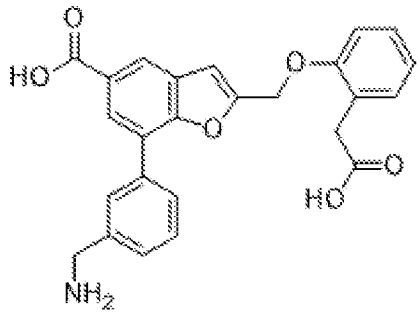
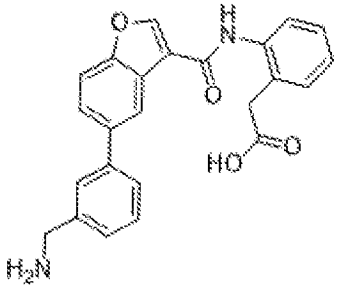
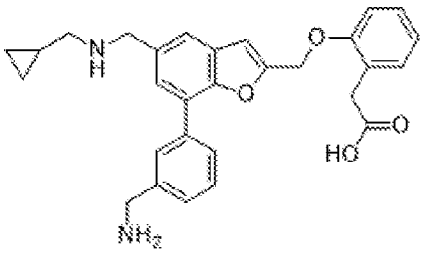
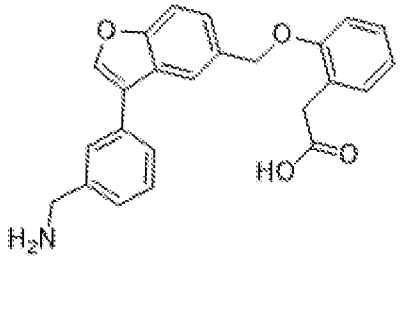
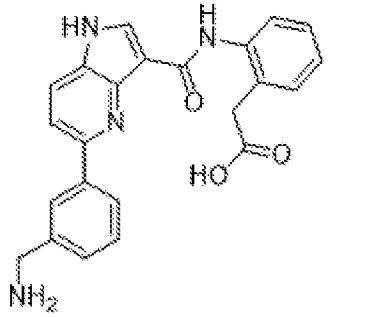


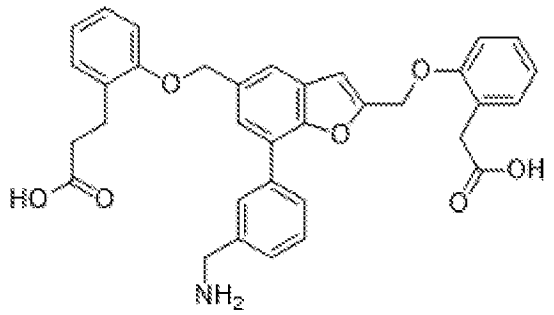
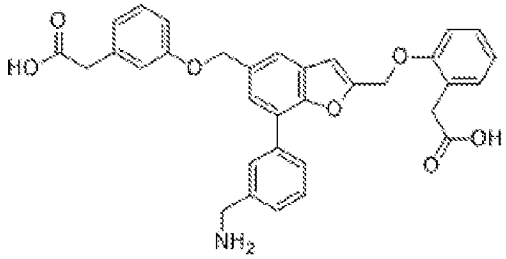
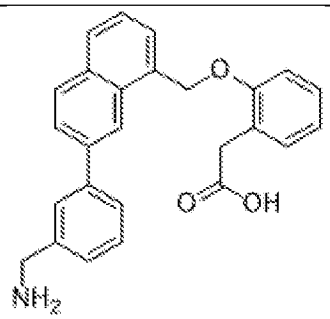
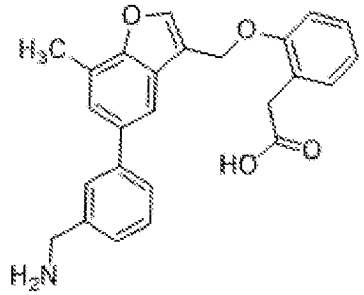
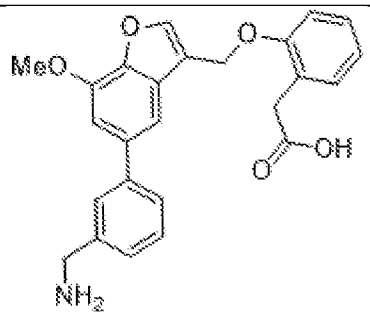
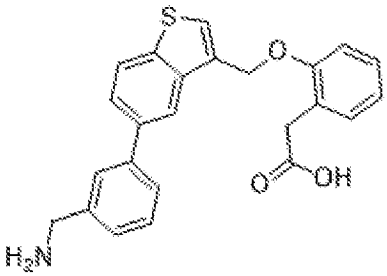
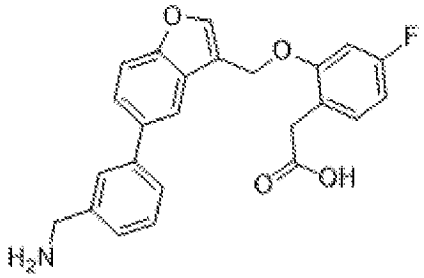
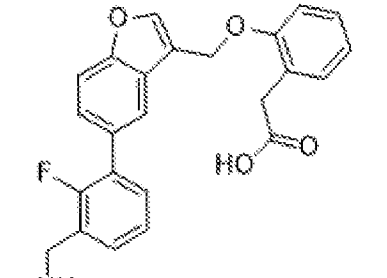
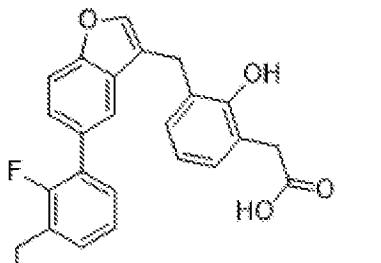
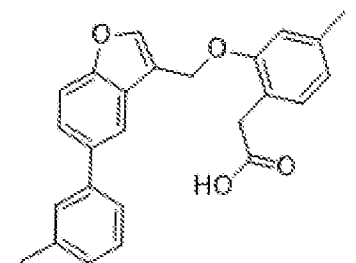


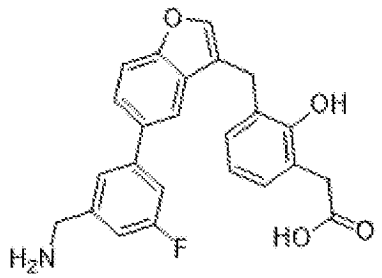
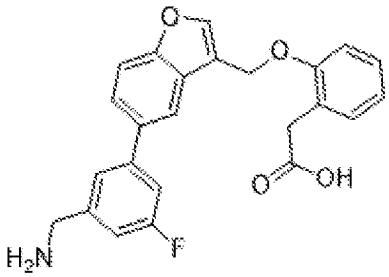
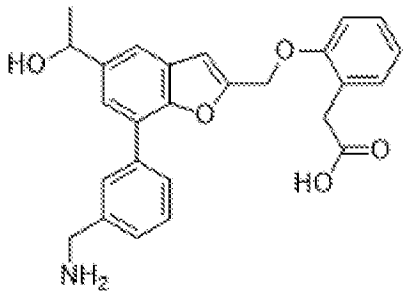
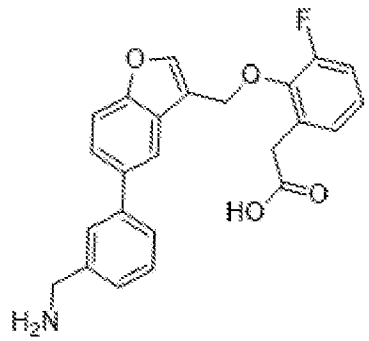
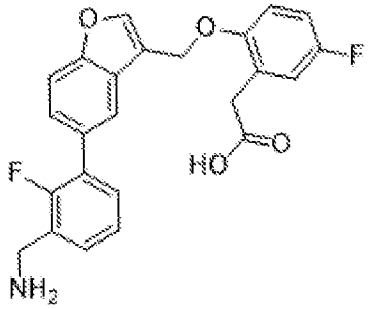
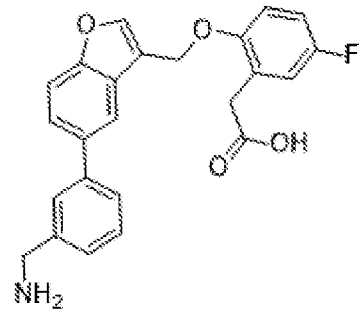
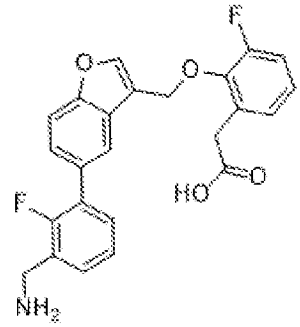
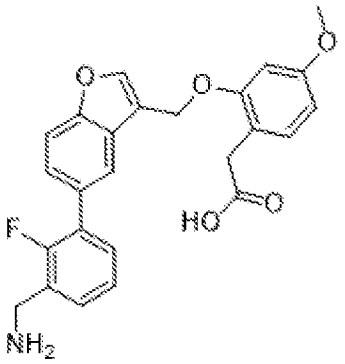
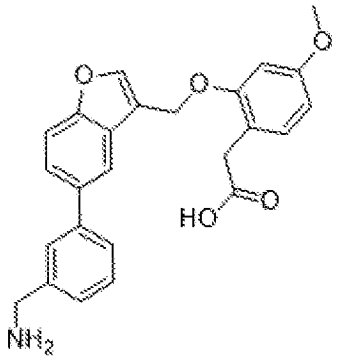
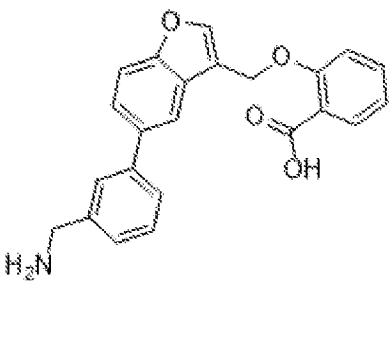


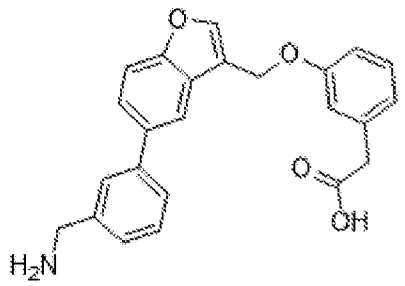


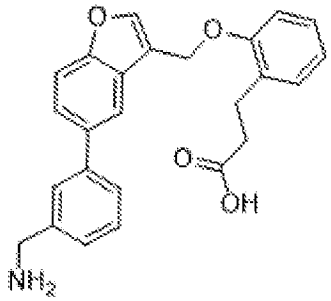


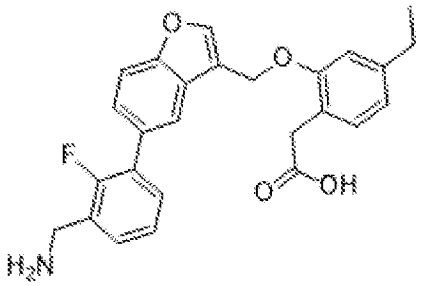
	
	
	
	
	

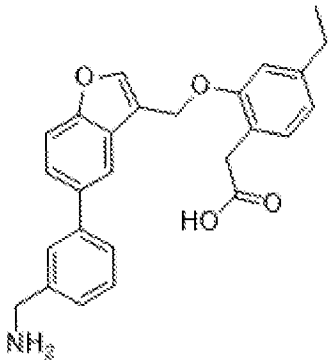
	
	
	
	
	

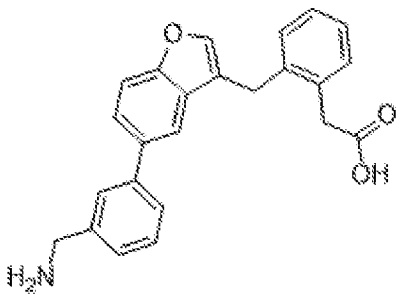
	
	
	
	
	

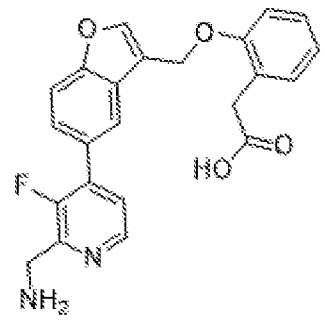


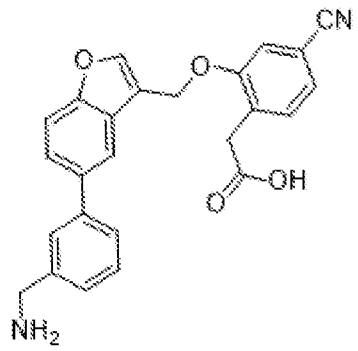


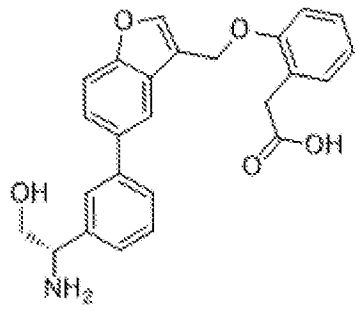


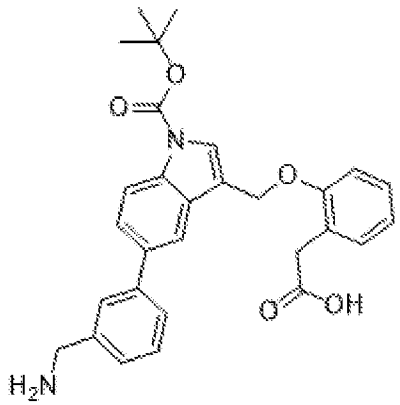


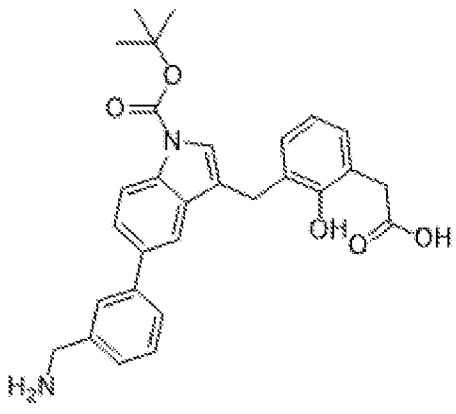


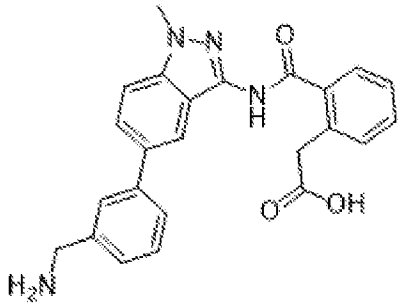
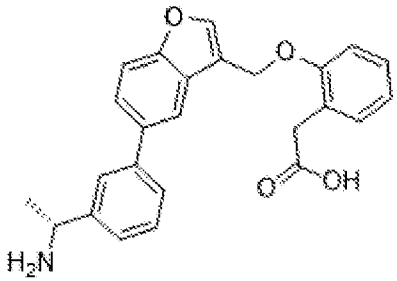
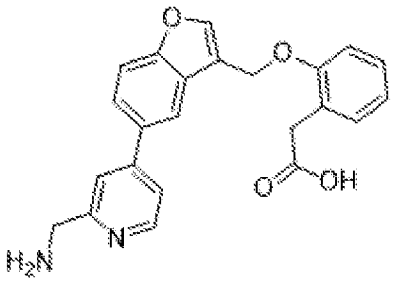
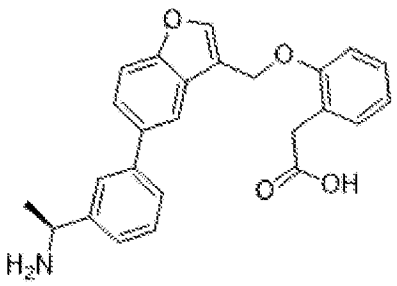
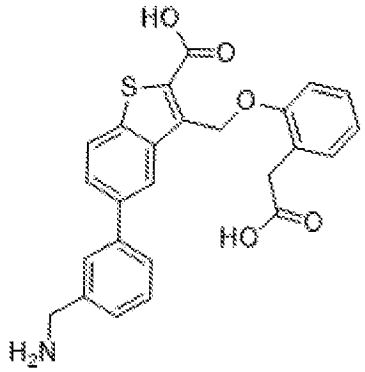
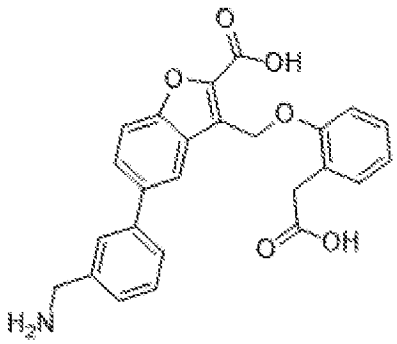
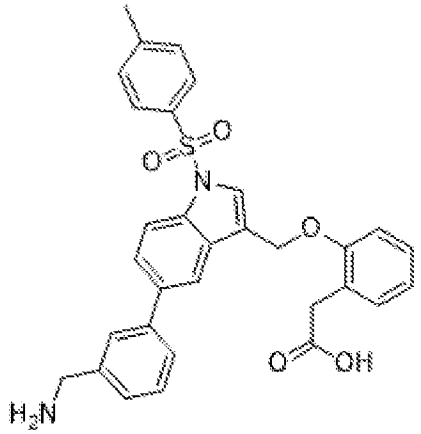
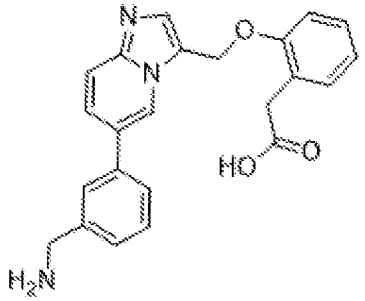
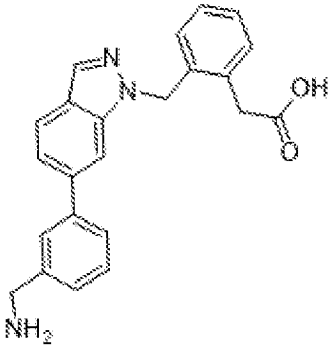
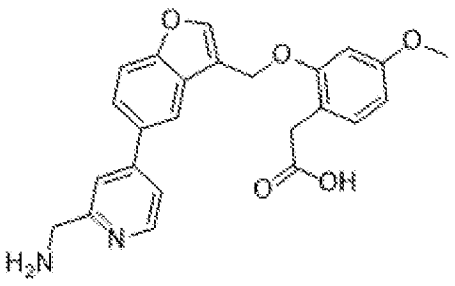


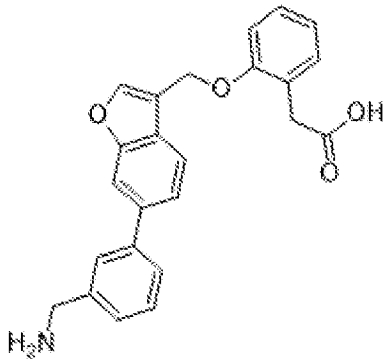
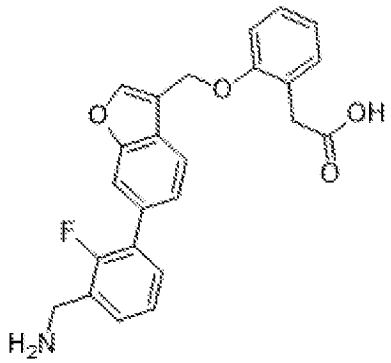
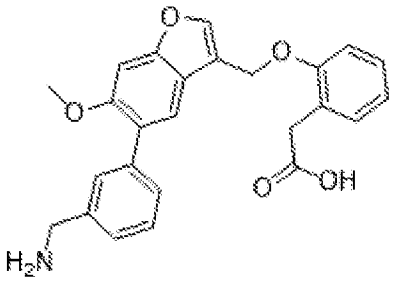
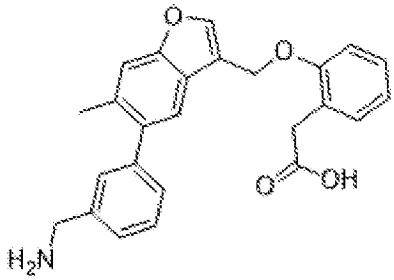
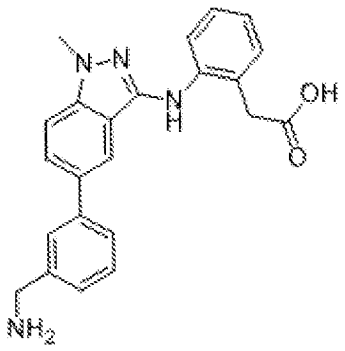
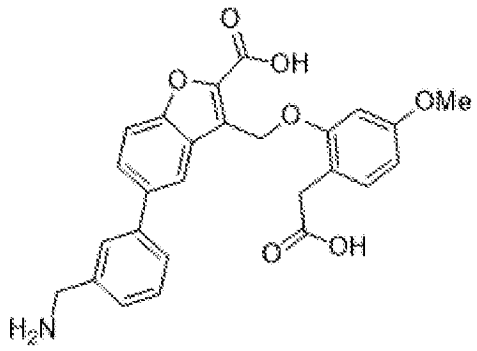
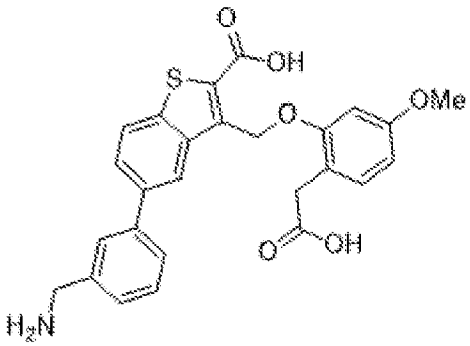
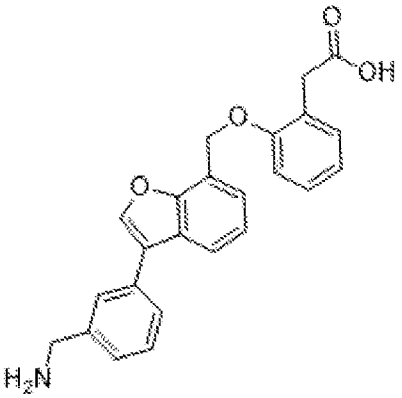
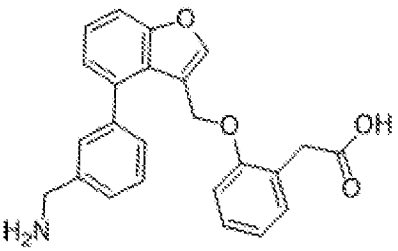
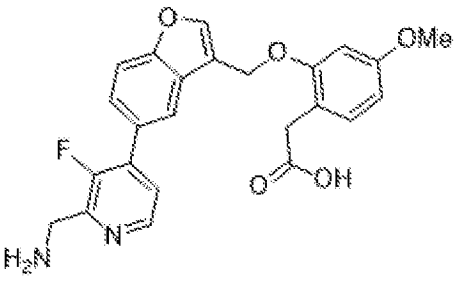


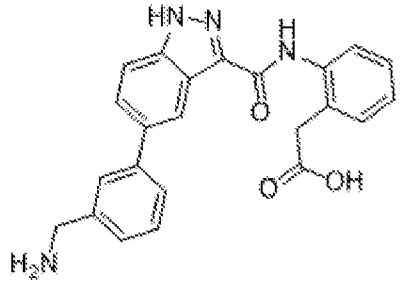
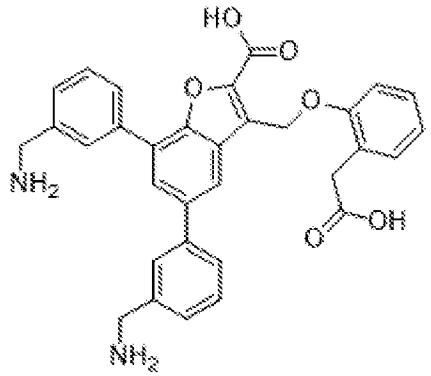
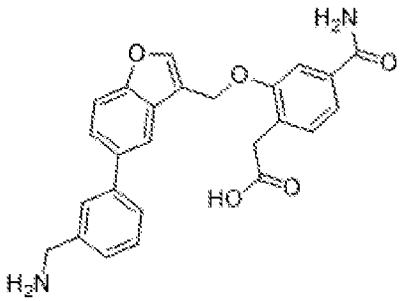
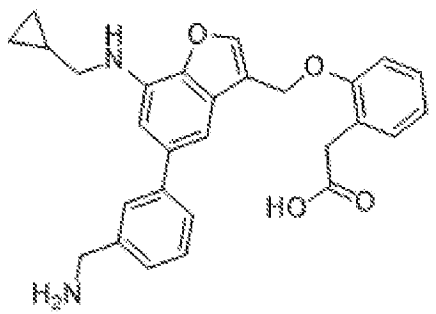
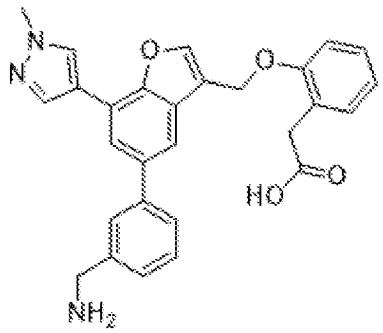
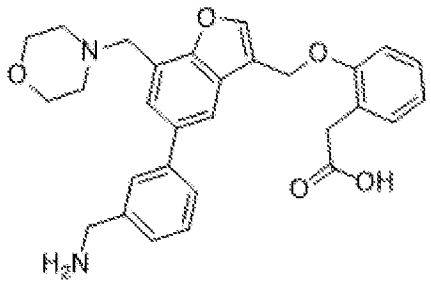
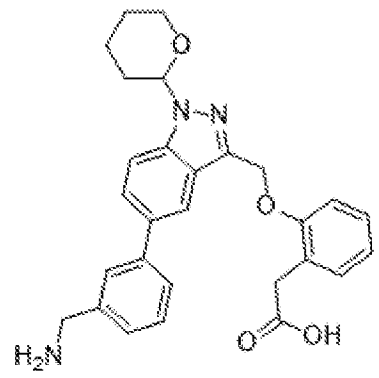
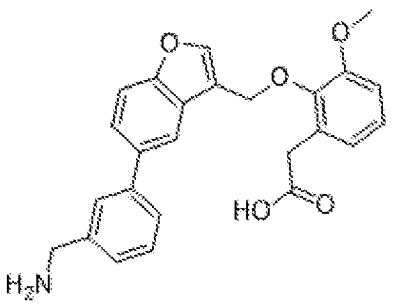




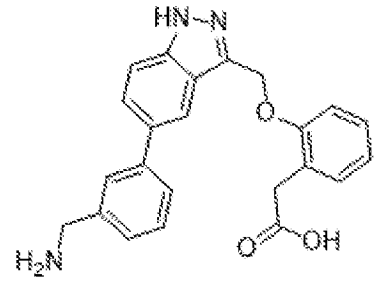
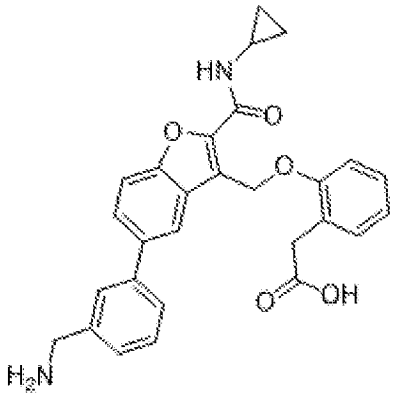
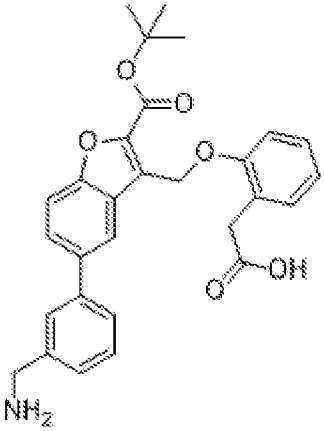
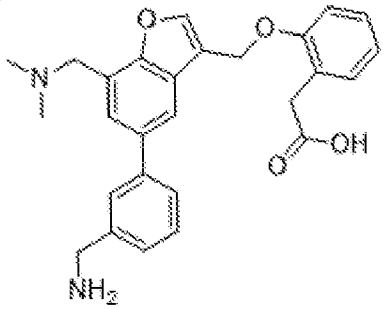
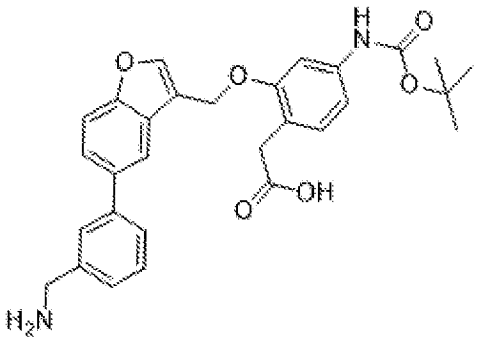
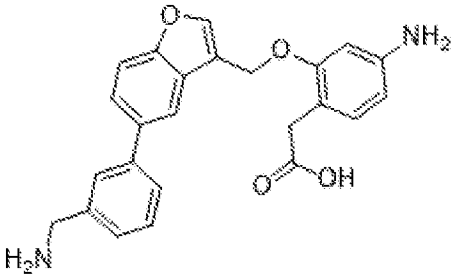
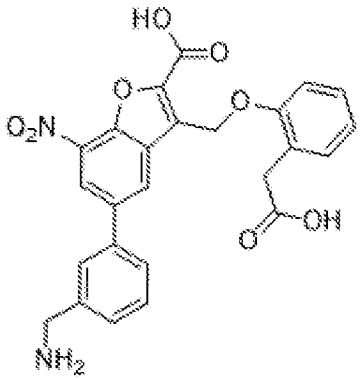
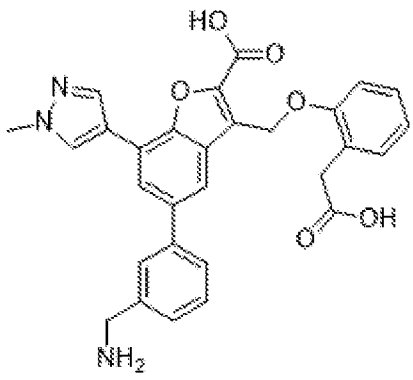


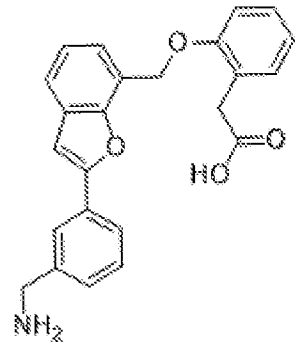
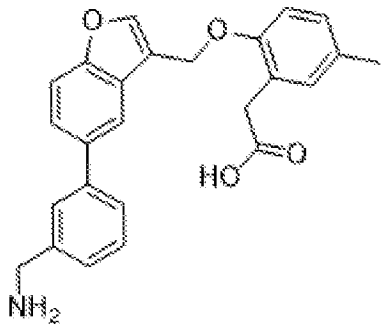
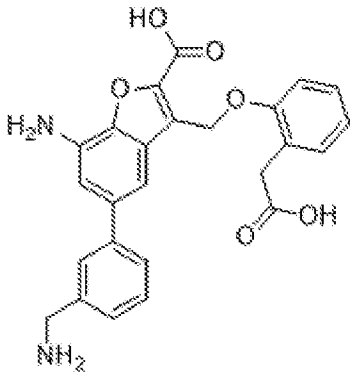
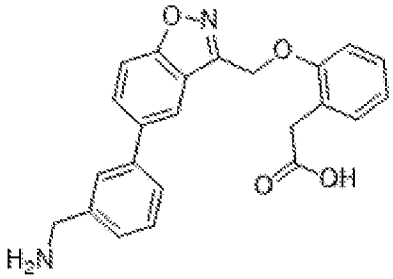
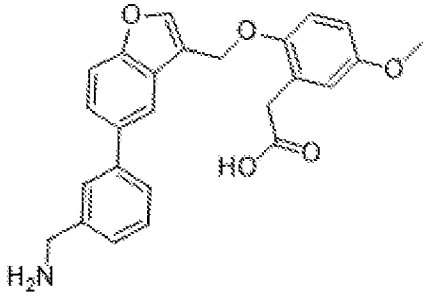
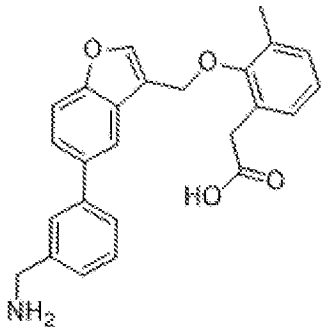
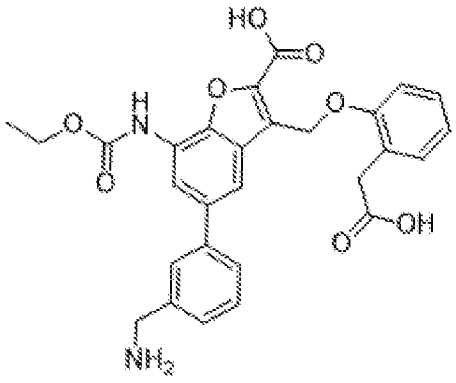
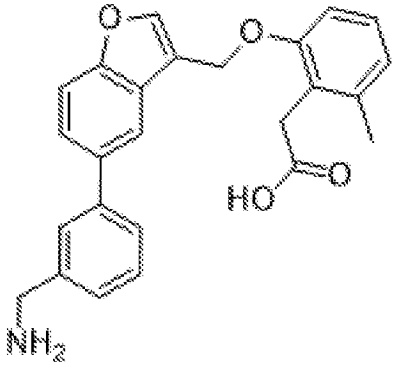
	
	
	
	
	

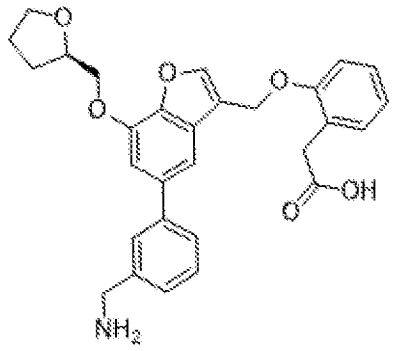
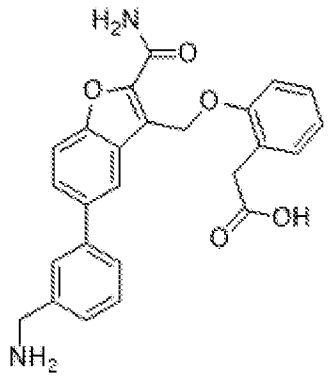
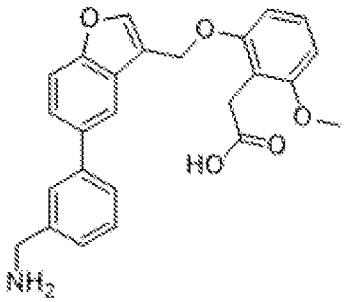
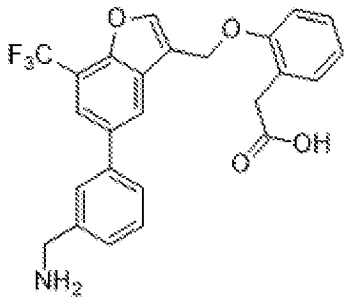
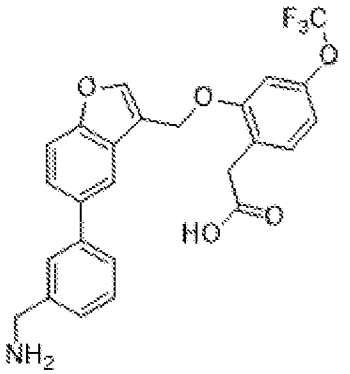
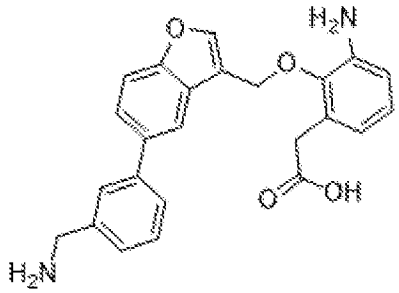
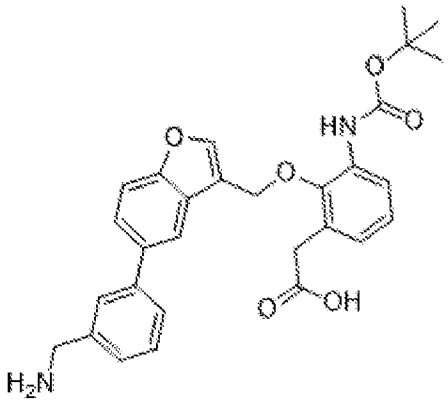
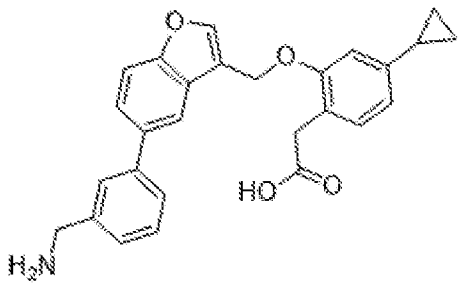
	
	
	
	
	

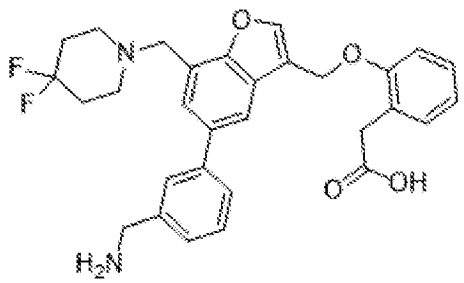
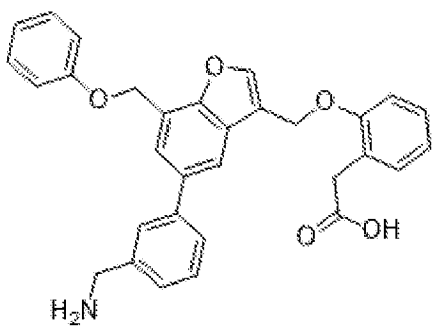
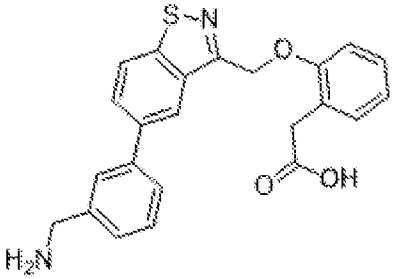
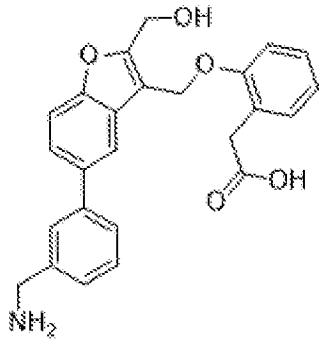
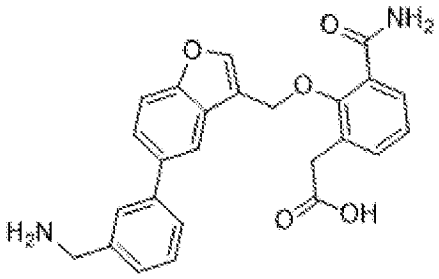
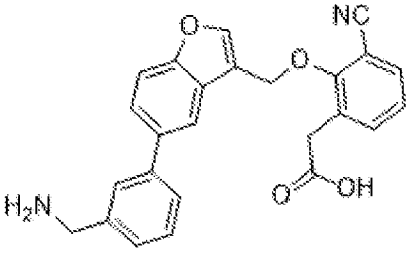
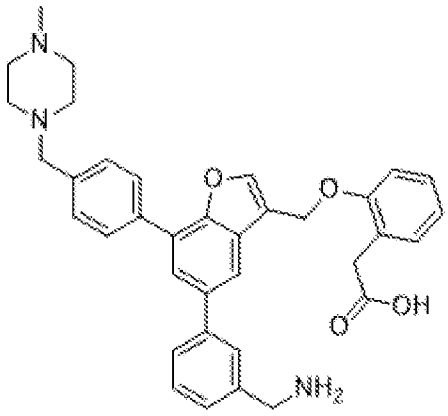
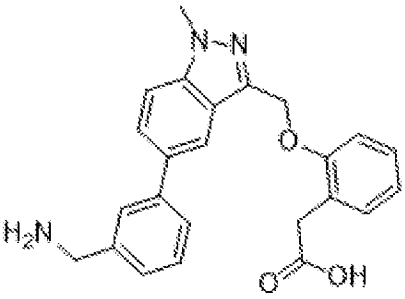
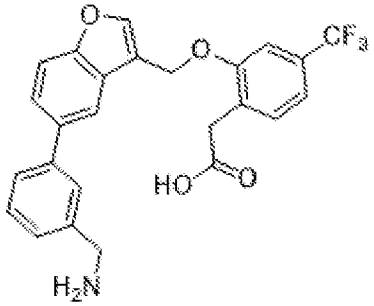
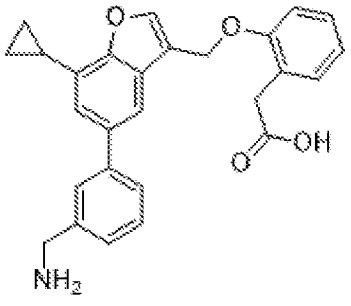
	
	
	
	

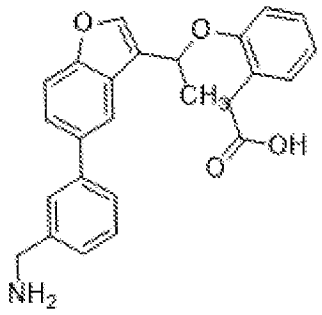
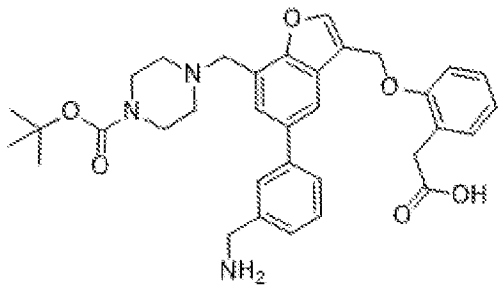
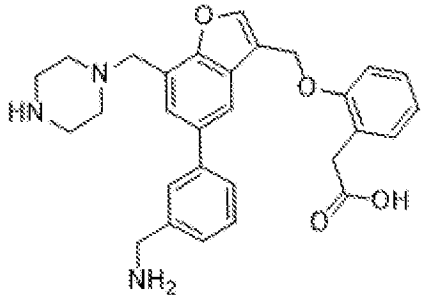
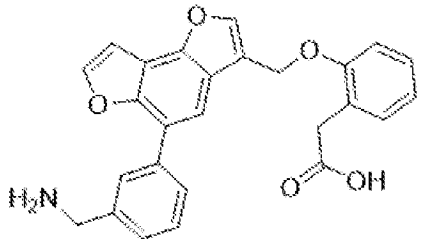
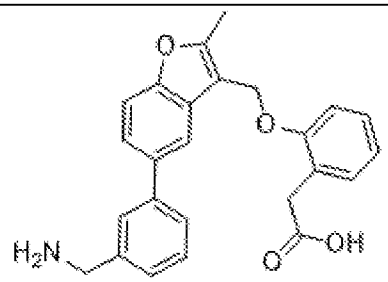
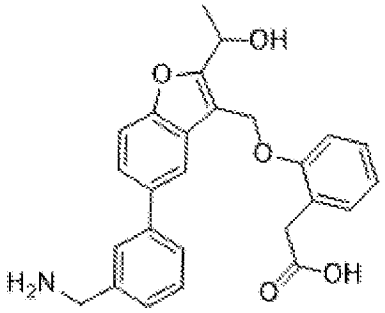
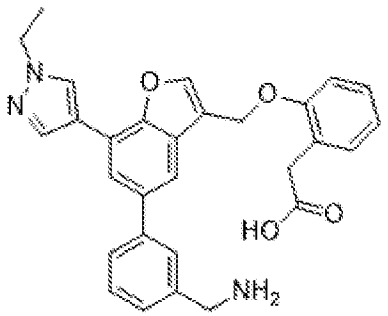
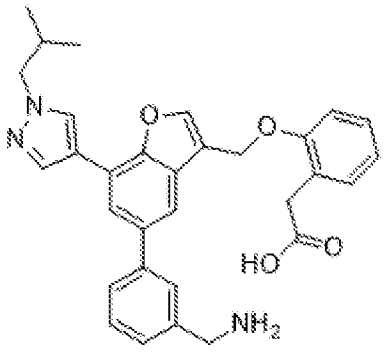
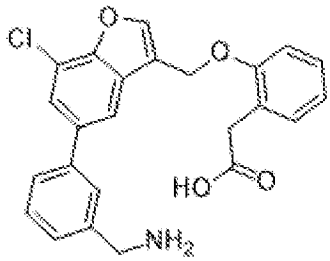
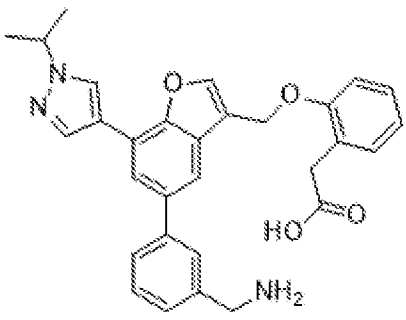
HN
N
H
N
O
O
OH
H2N
HO
O
O
NH2
O
OH
NH2
H2N
O
O
HO
O
H2N
N
H
N
O
O
HO
O
H2N
N
N
O
O
HO
O
NH2
N
O
O
O
O
OH
H2N
O
N-N
O
O
OH
H2N
O
O
O
HO
O
H2N

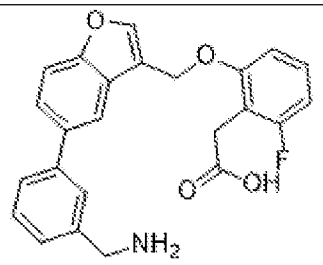
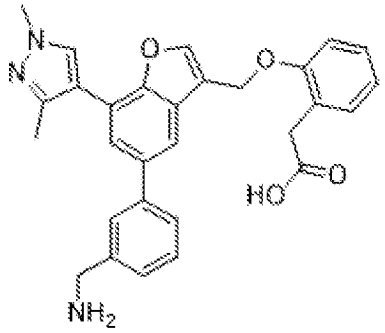
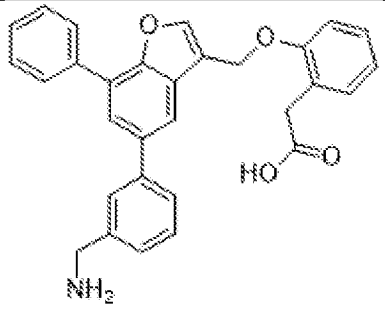
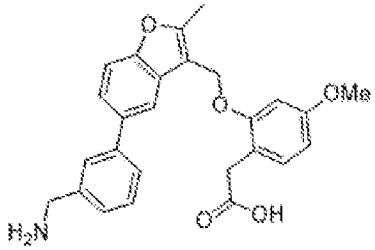
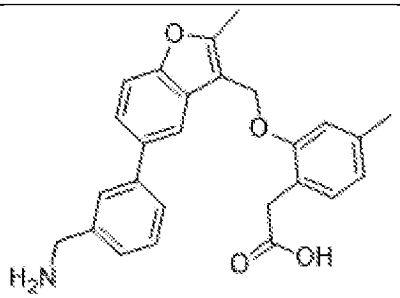
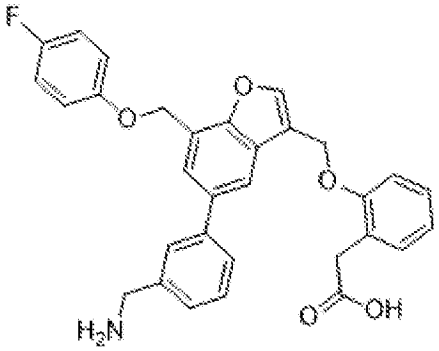
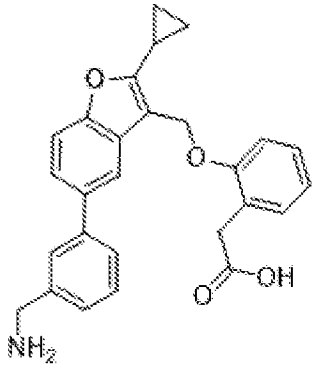
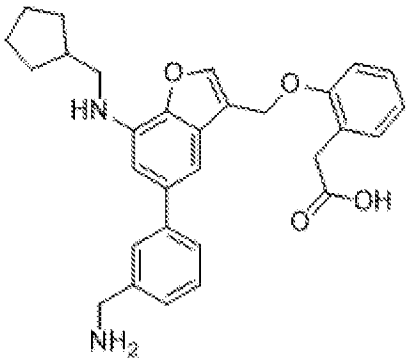
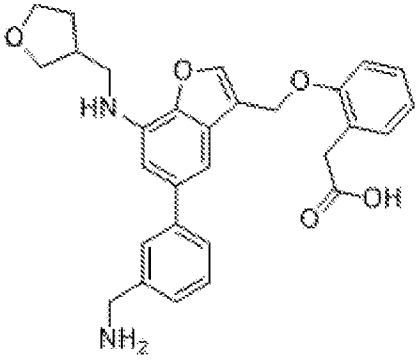
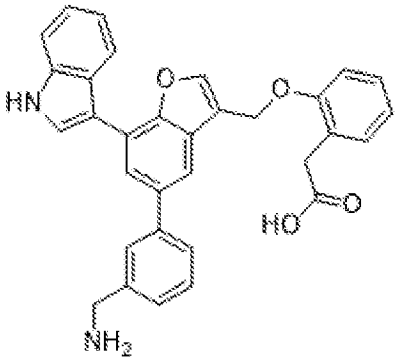
	
	
	
	

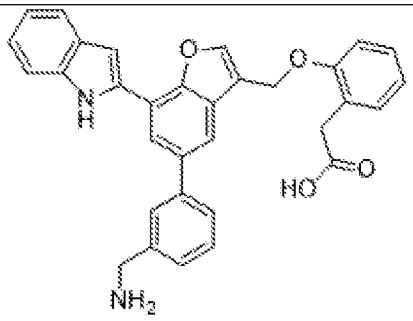
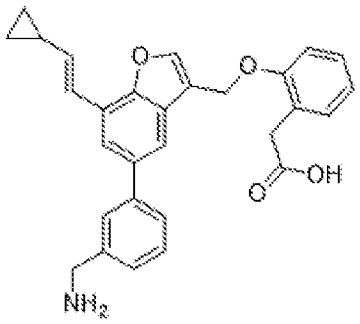
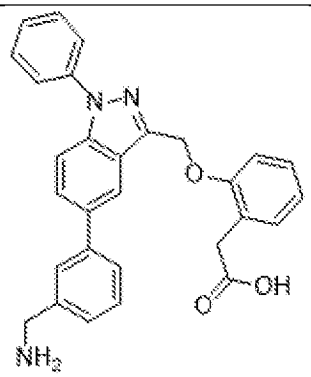
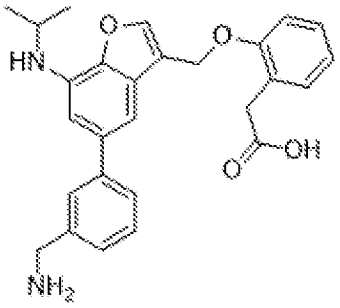
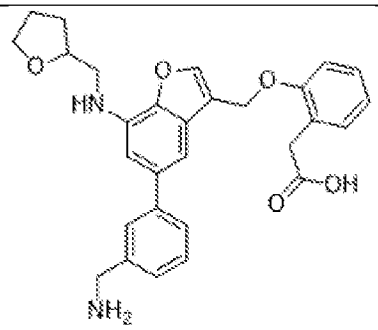
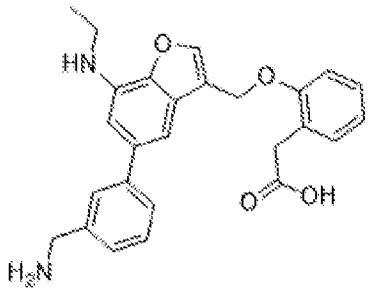
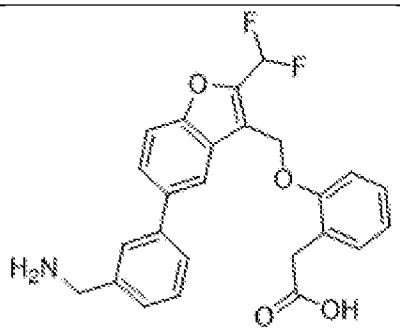
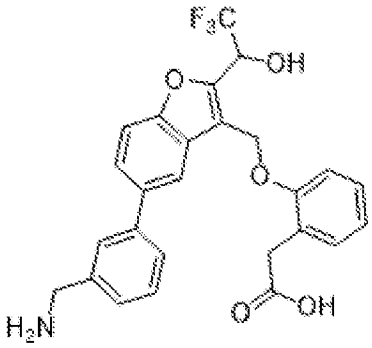
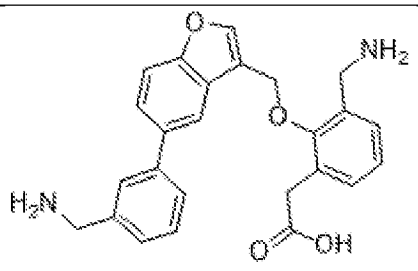
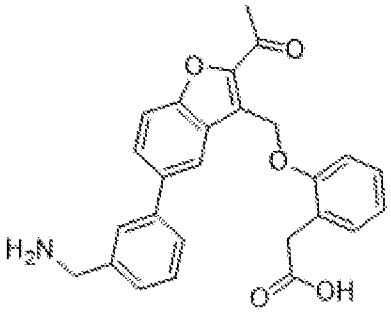
	
	
	
	

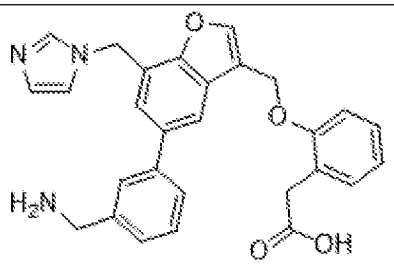
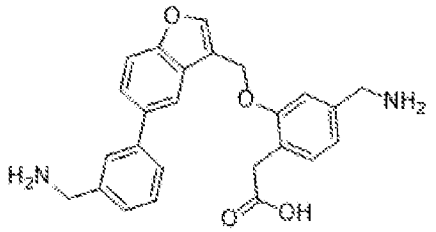
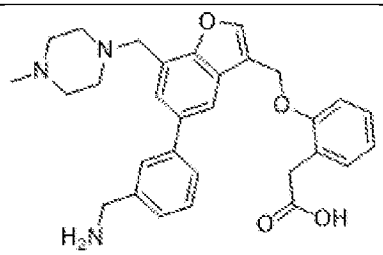
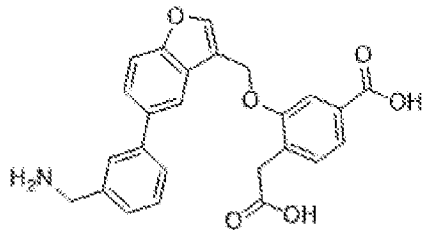
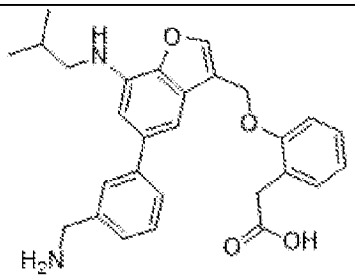
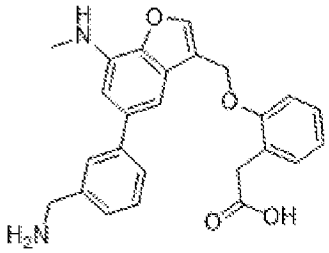
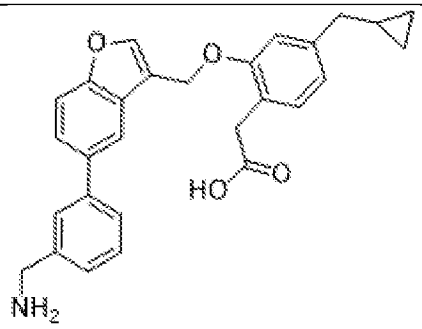
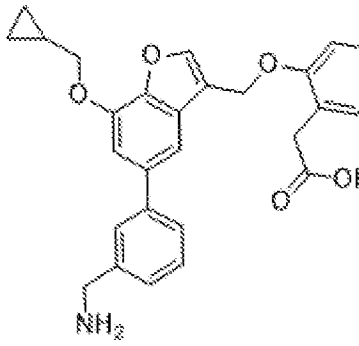
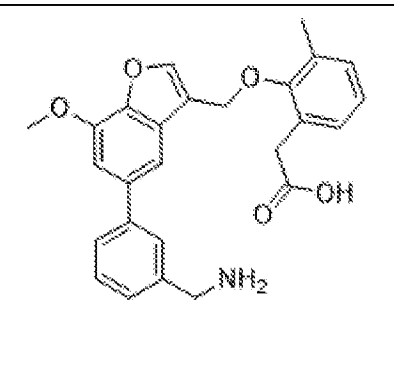
	
	
	
	
	

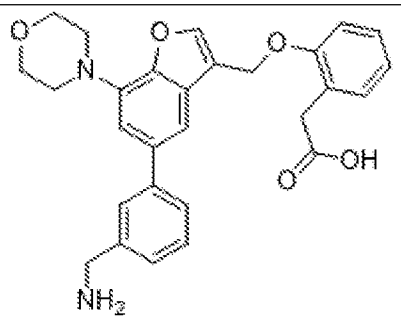
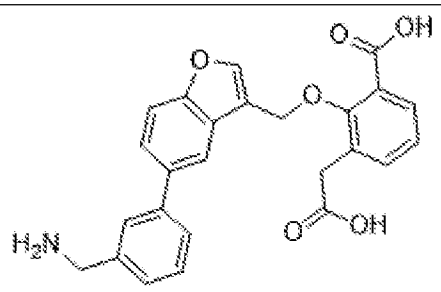
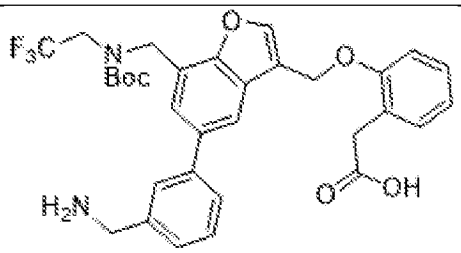
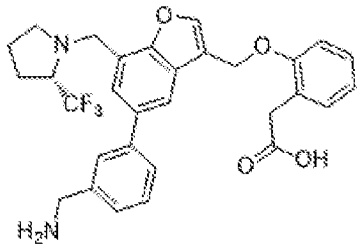
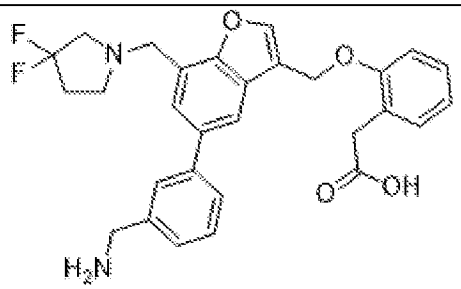
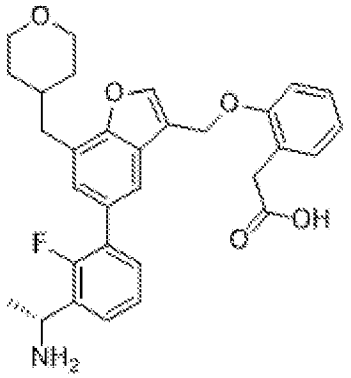
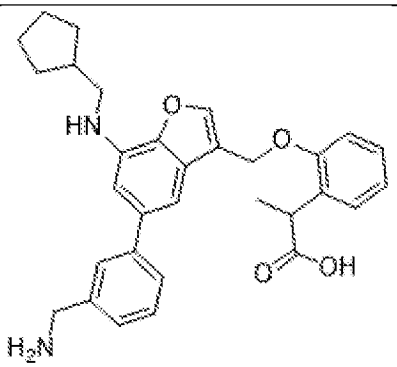
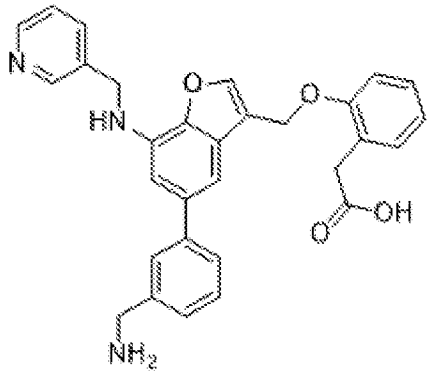
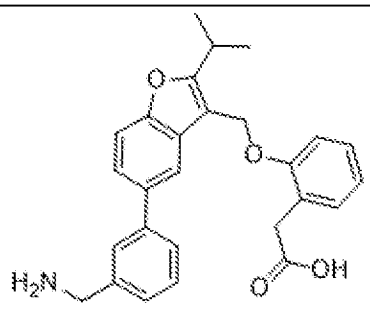
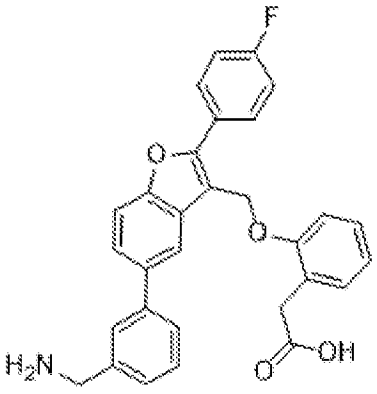
	
	
	
	
	

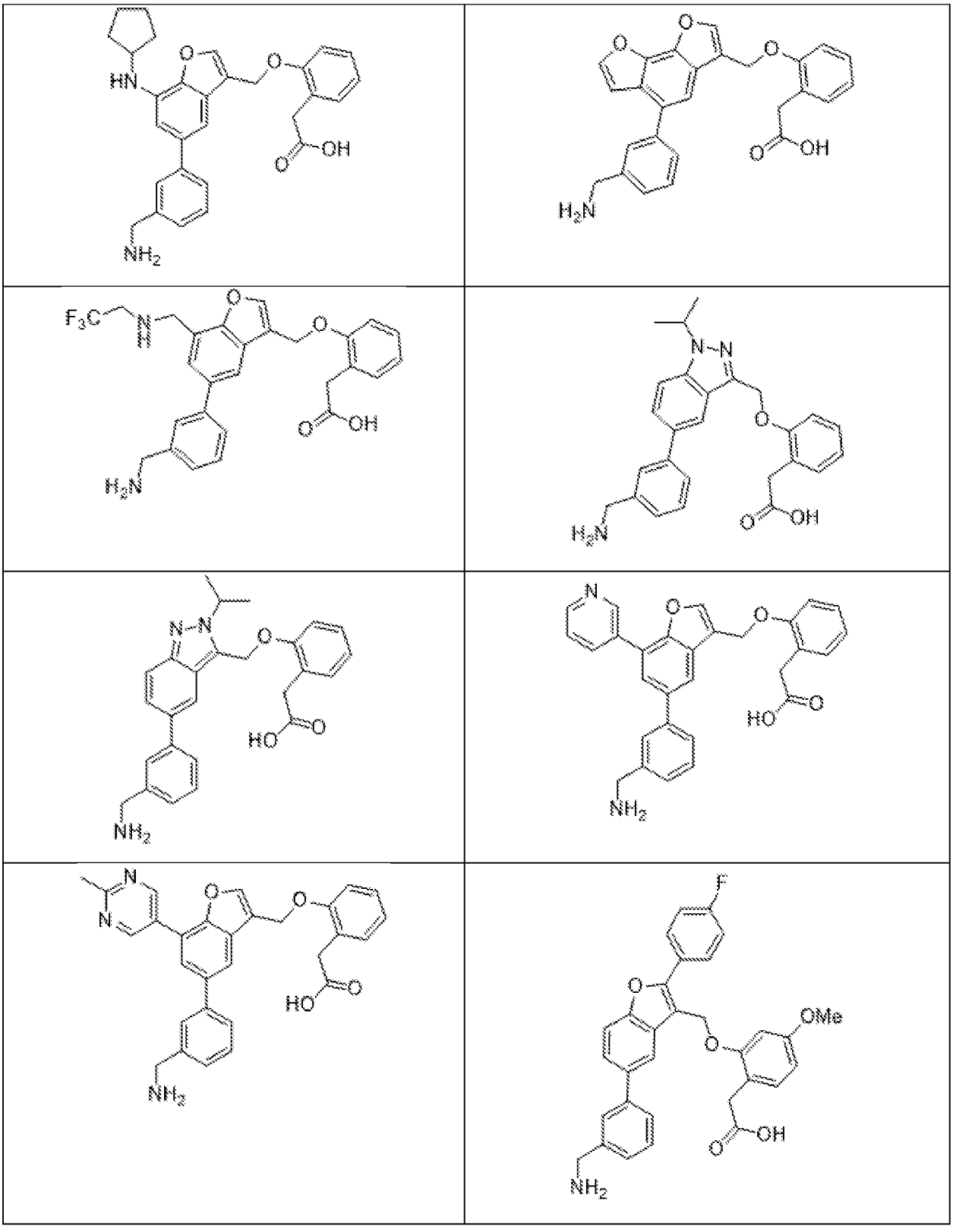
	
	
	
	
	

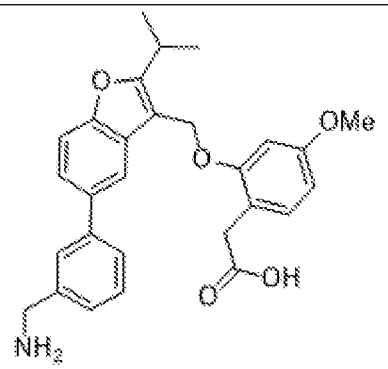
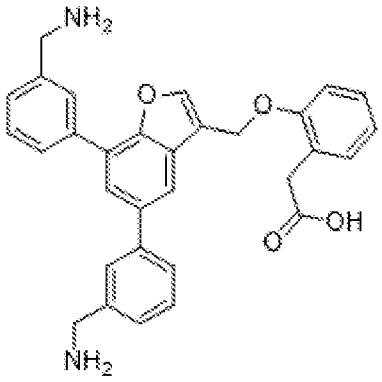
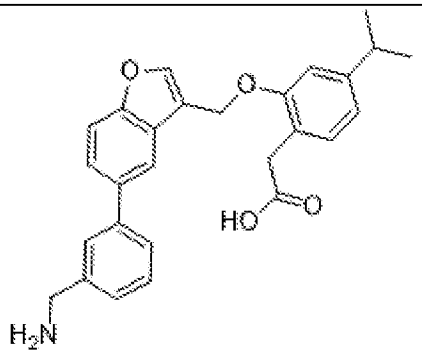
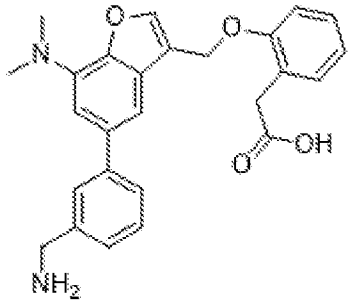
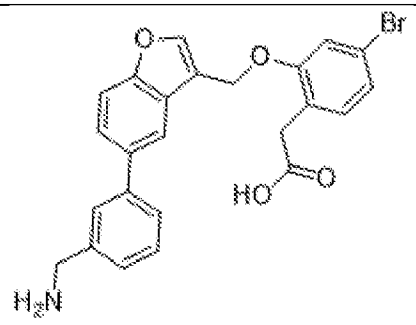
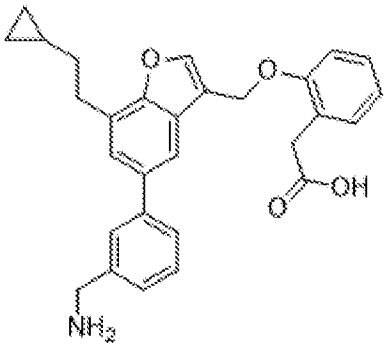
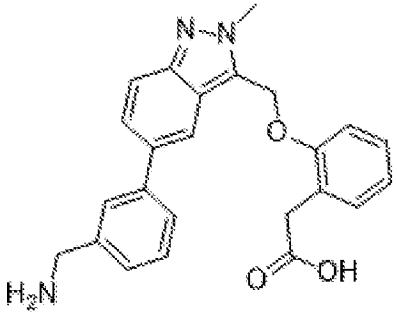
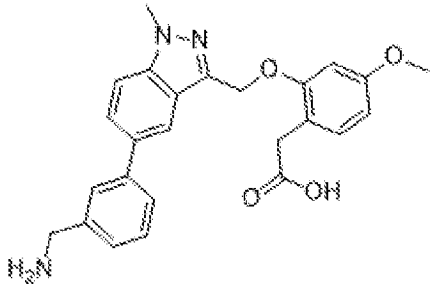
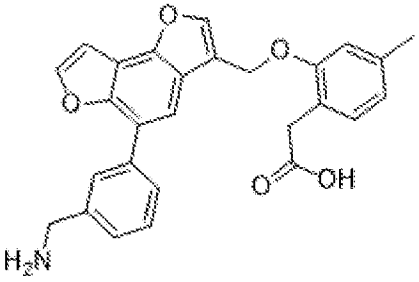
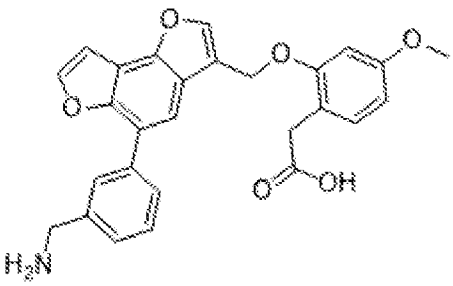
O
O
F
OH
NH2
N
N
HO
OMe
H2N
HN

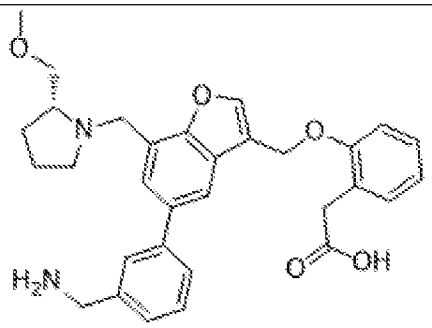
	
	
	
	
	

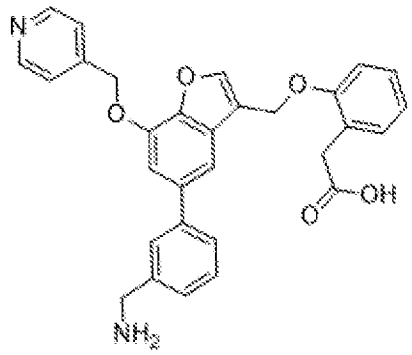
	
	
	
	
	

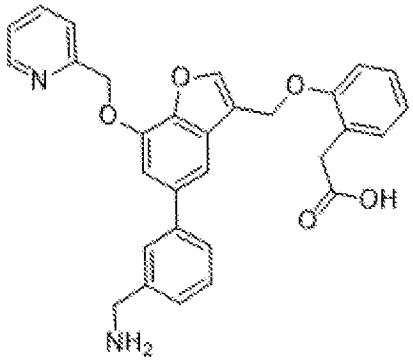
	
	
	
	
	

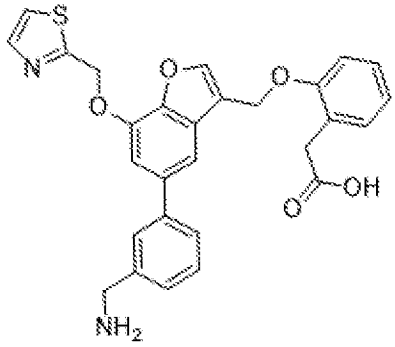


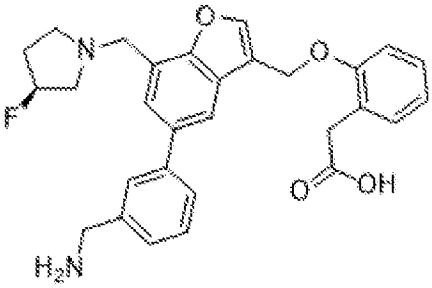
	
	
	
	
	

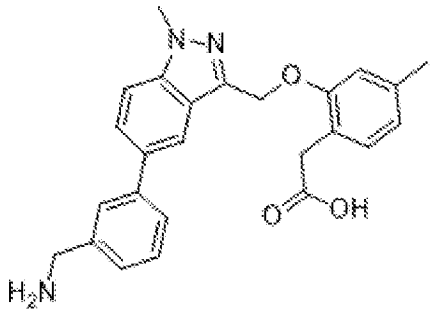


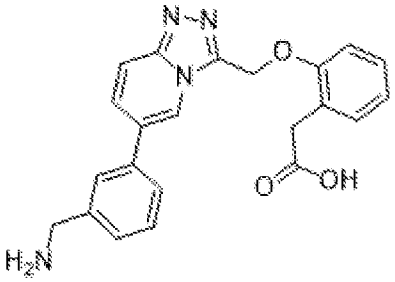


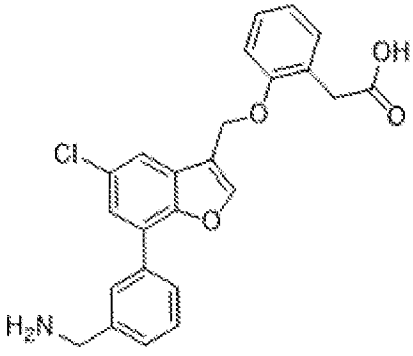


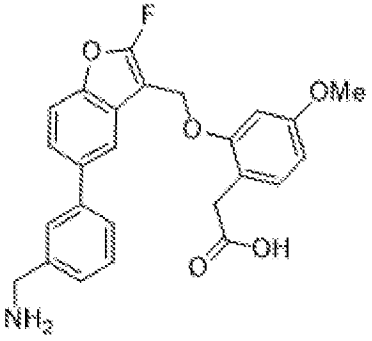


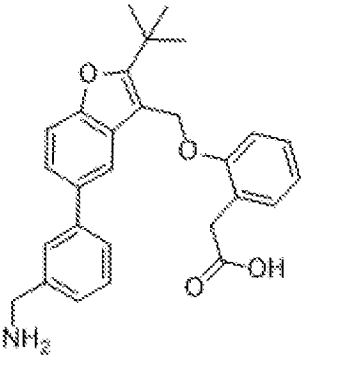


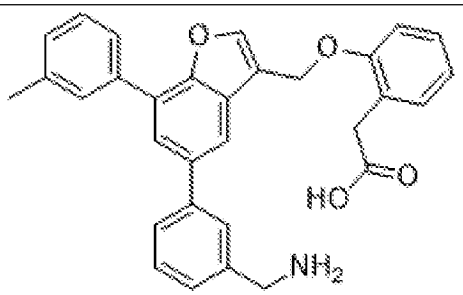
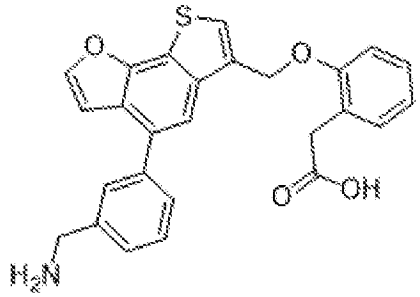
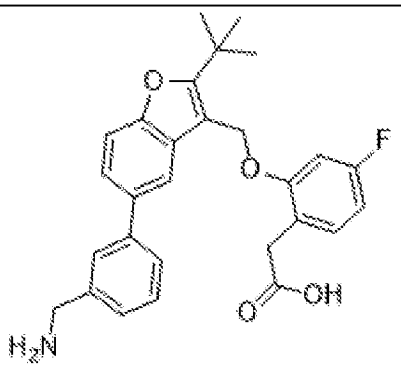
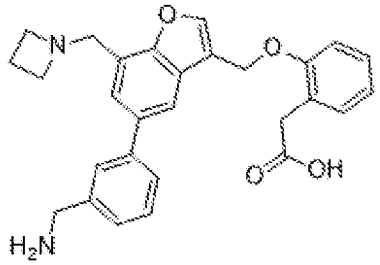
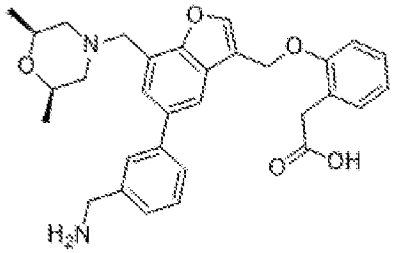
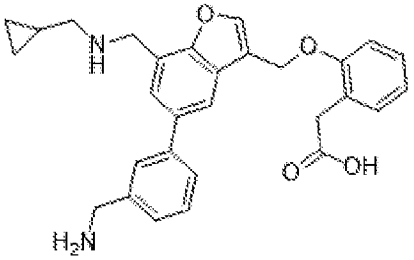
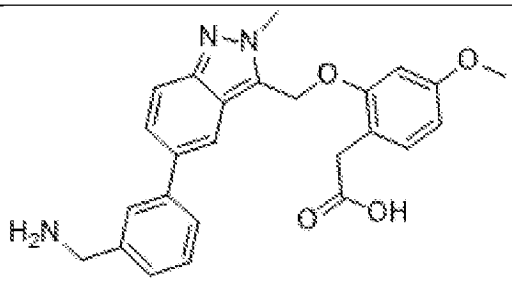
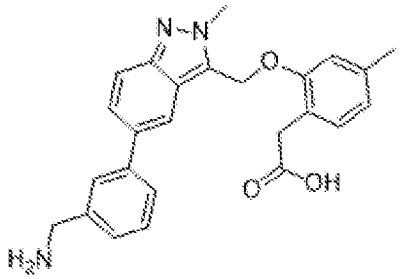
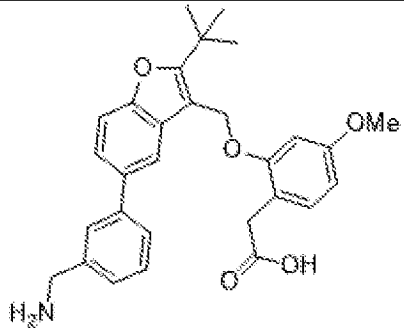
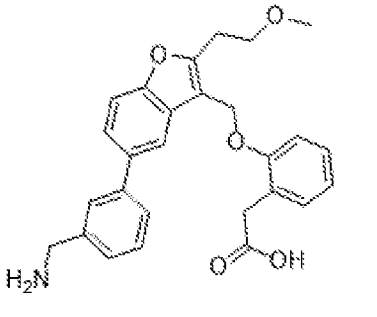


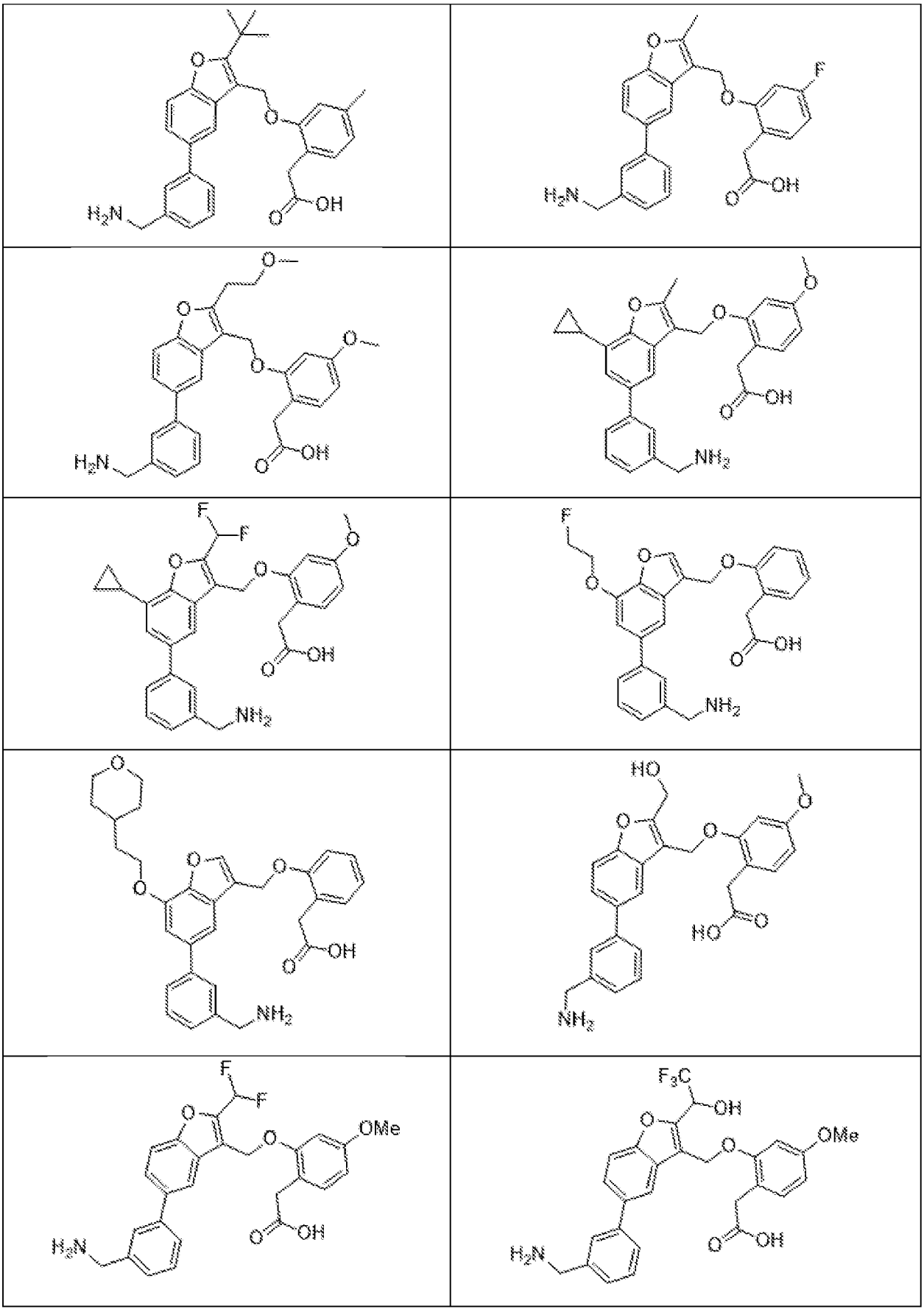


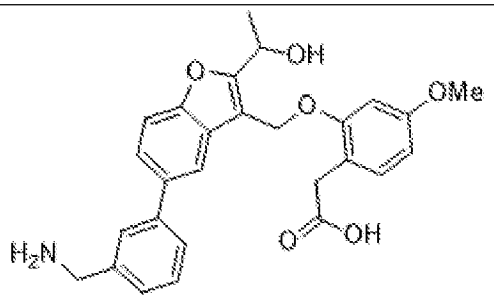
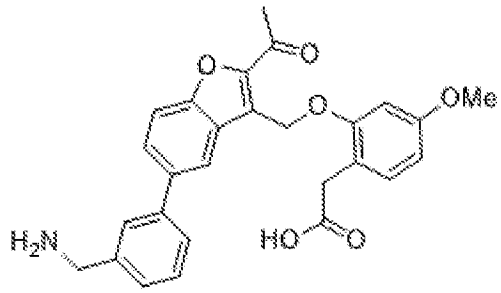
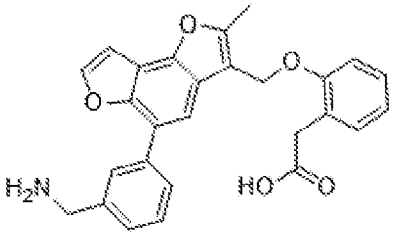
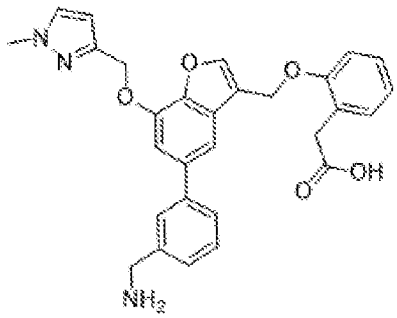
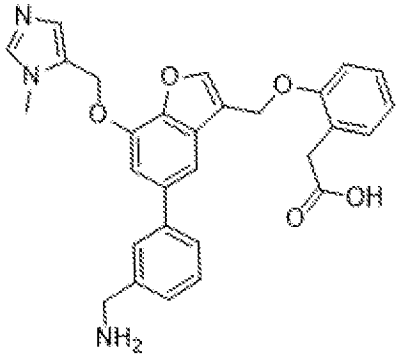
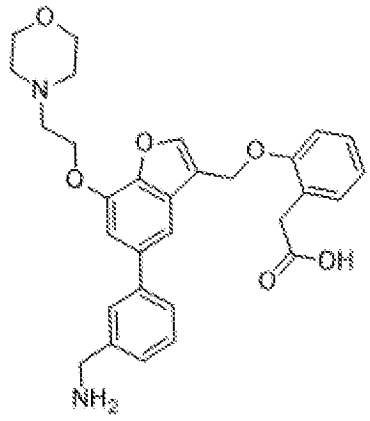
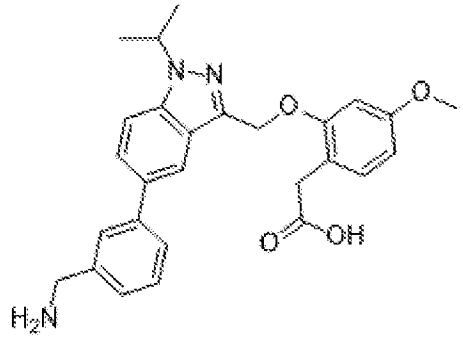
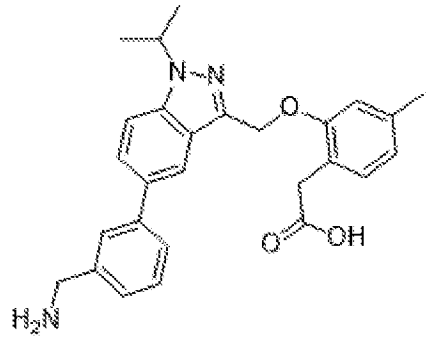
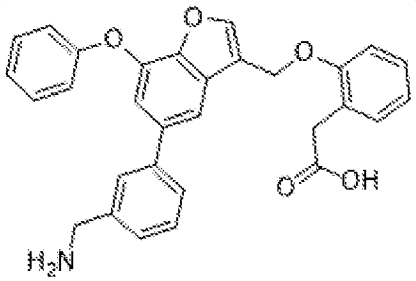
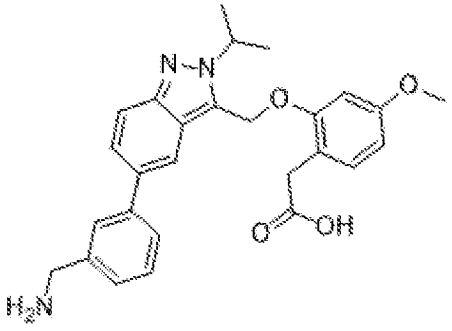


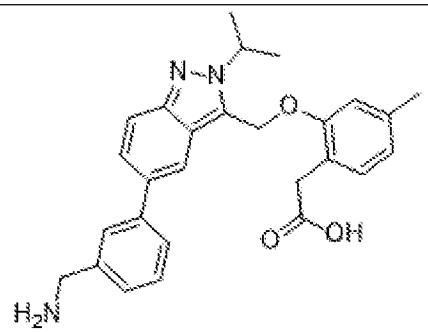
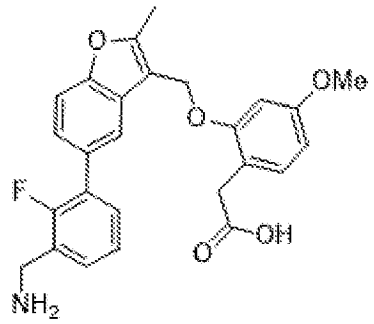
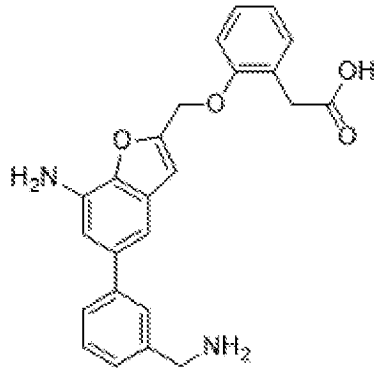
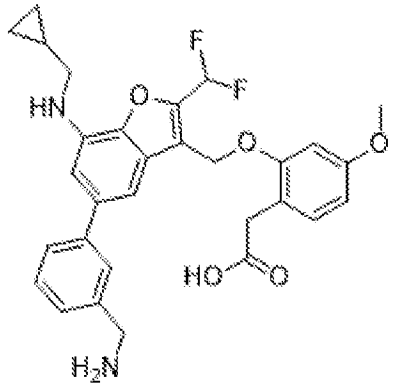
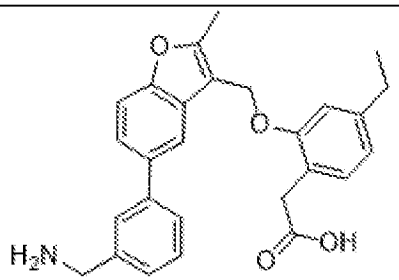
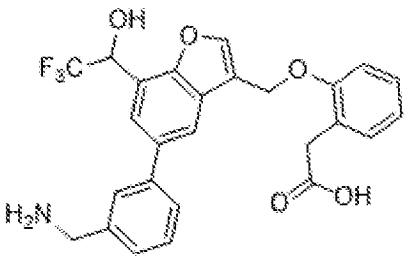
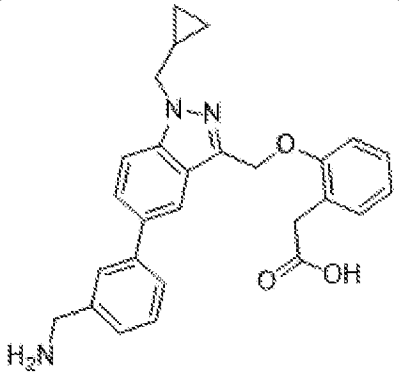
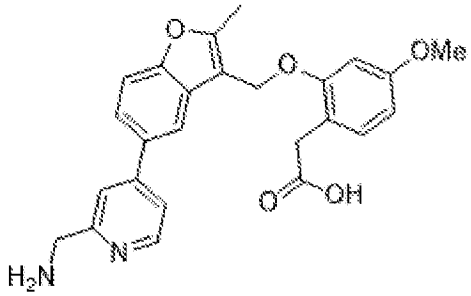
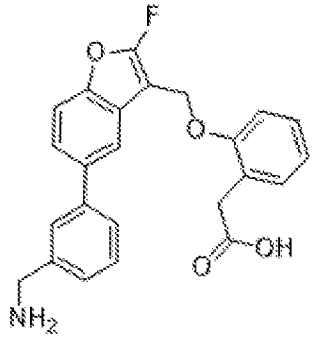
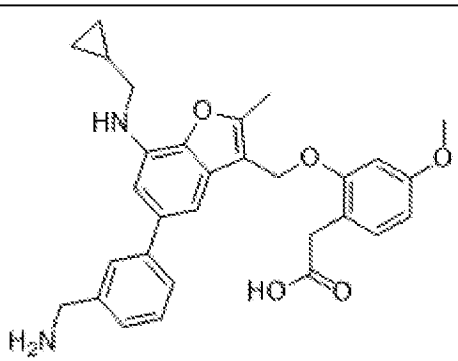


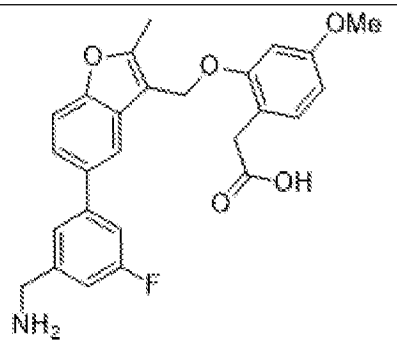
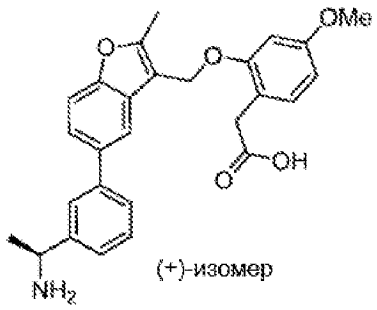
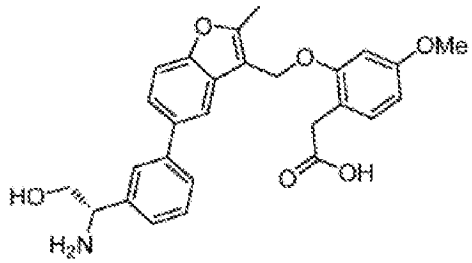
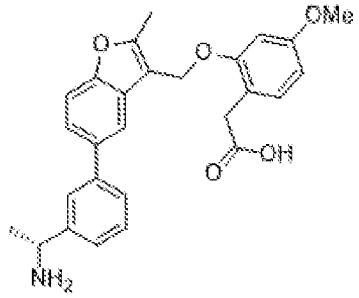
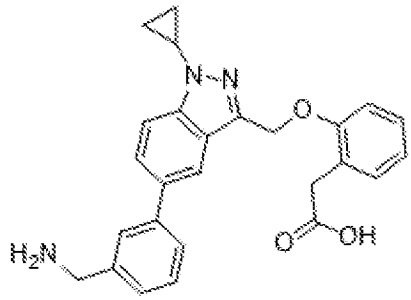
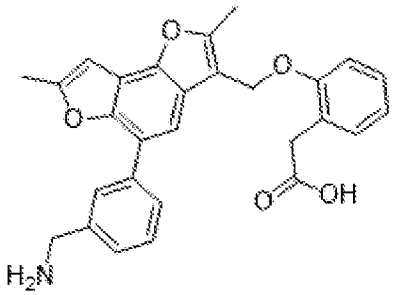
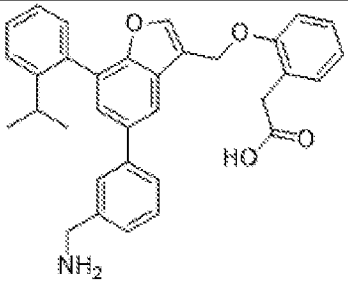
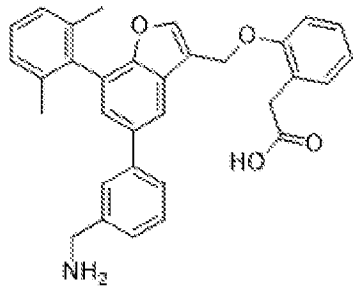
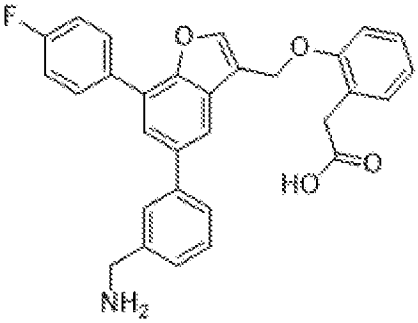
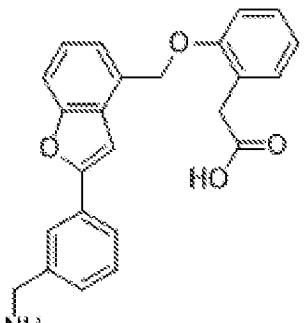


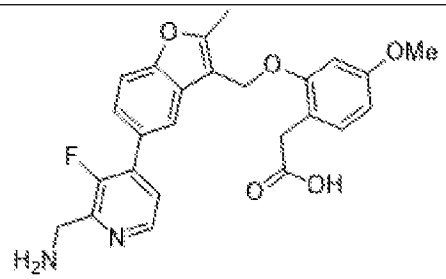
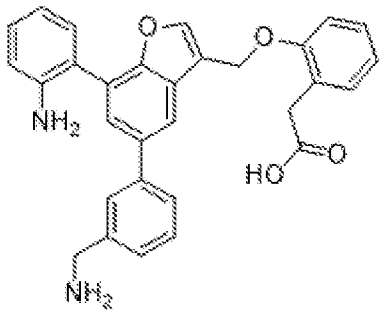
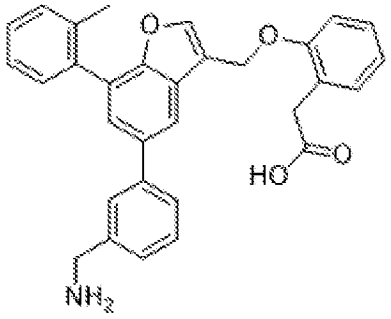
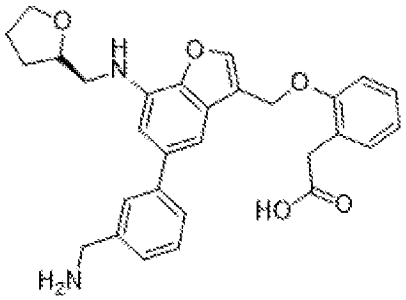
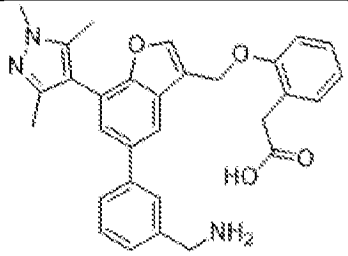
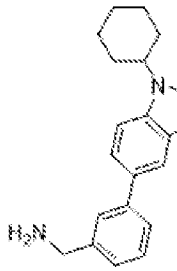
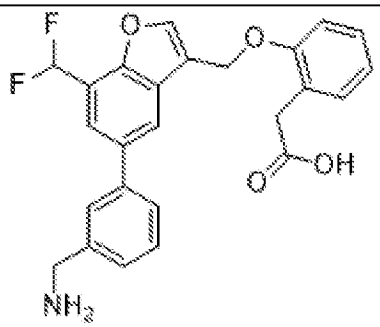
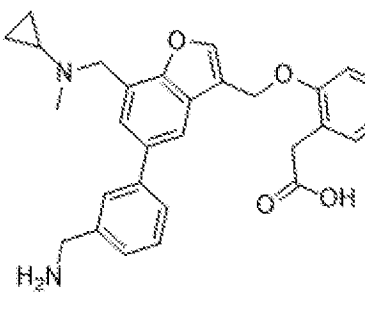
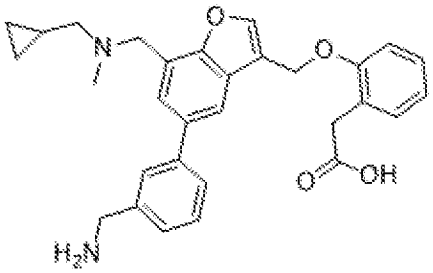
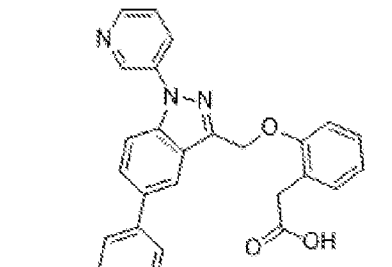
	
	
	
	
	

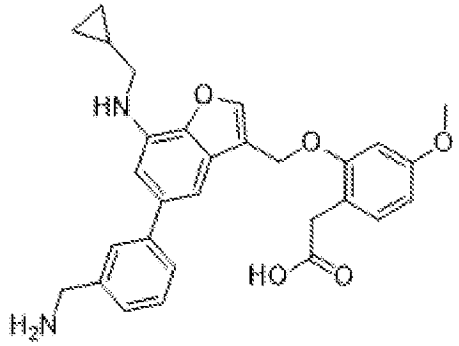
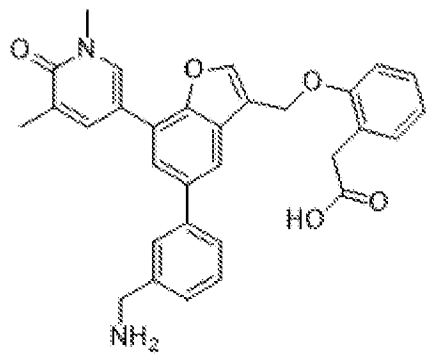
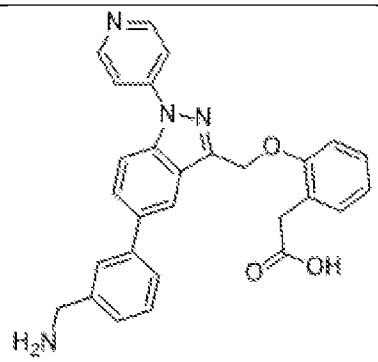
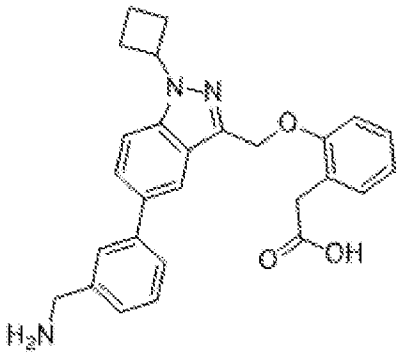
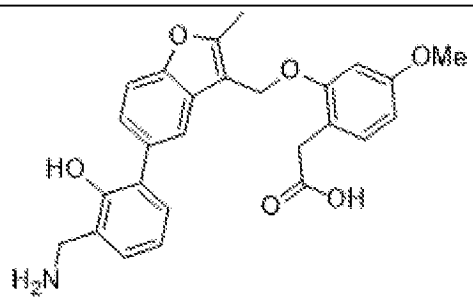
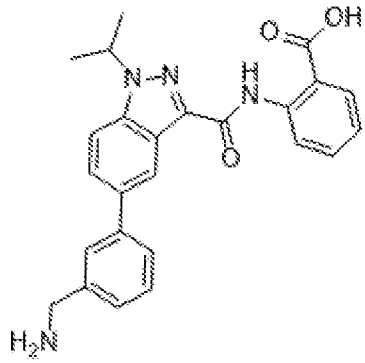
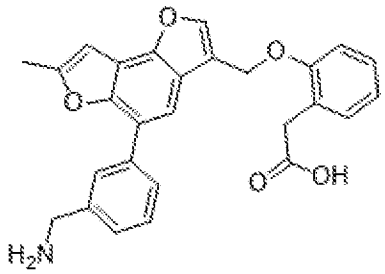
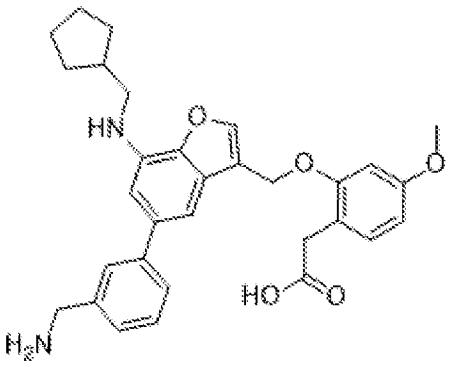


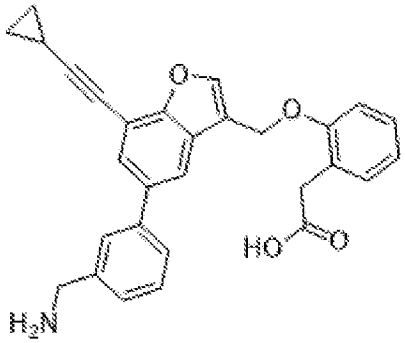
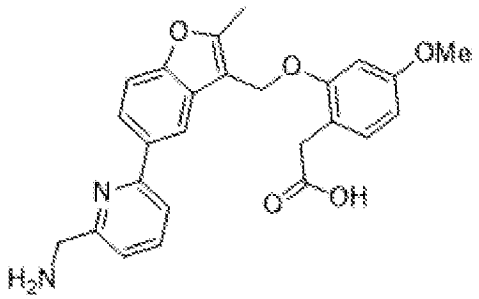
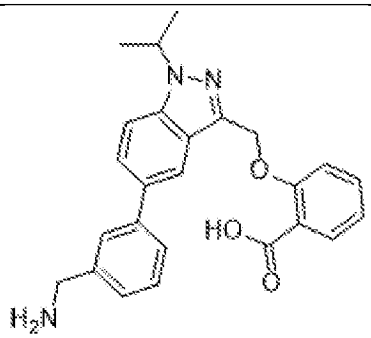
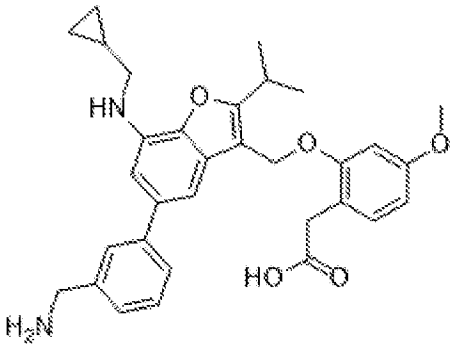
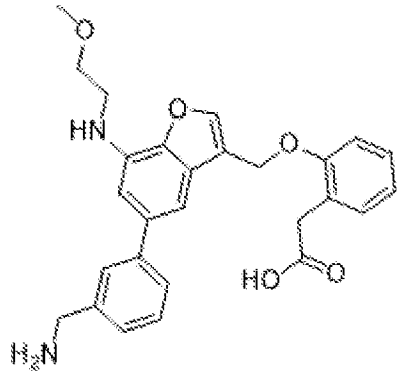
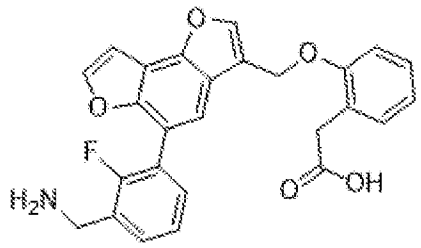
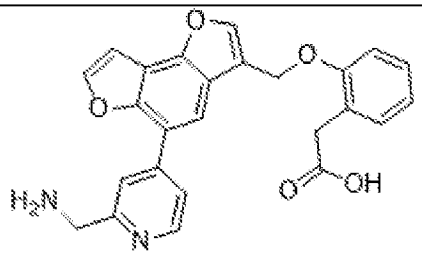
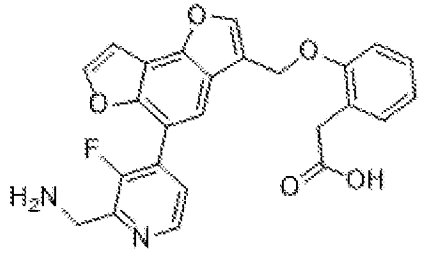
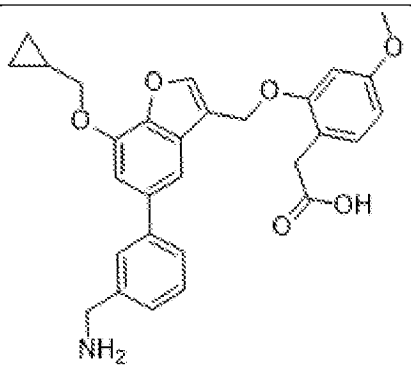
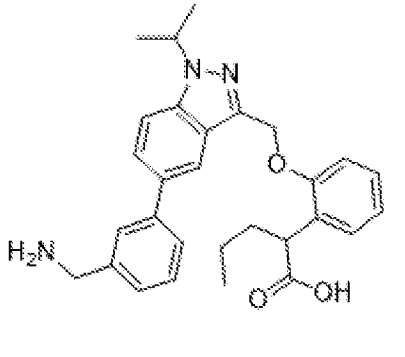











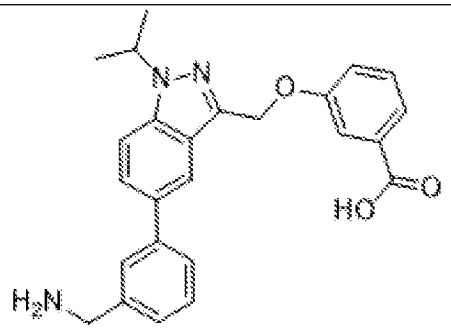
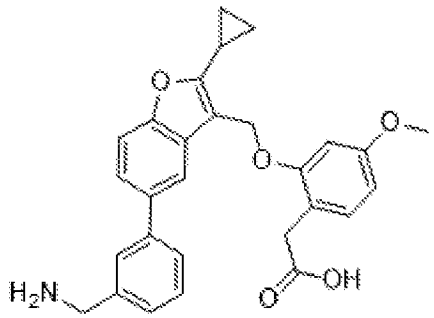
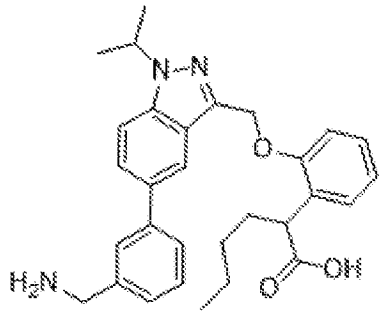
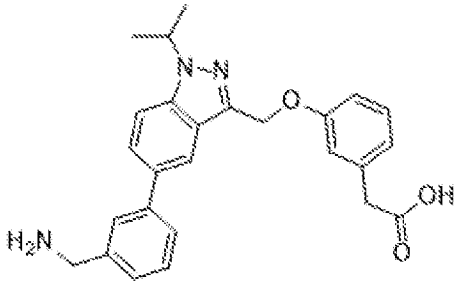
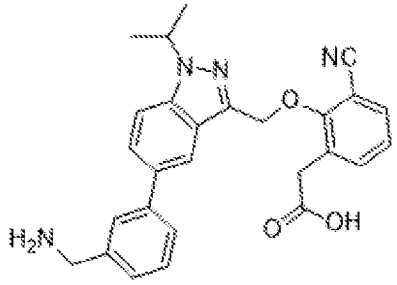
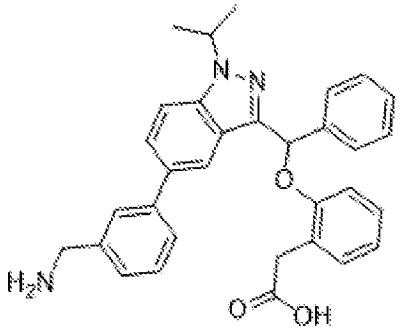
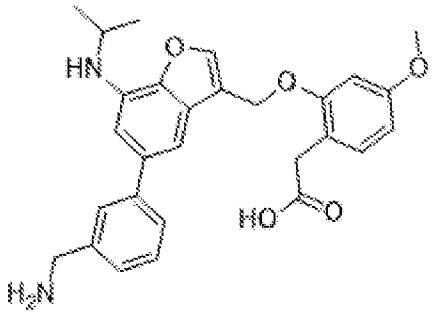
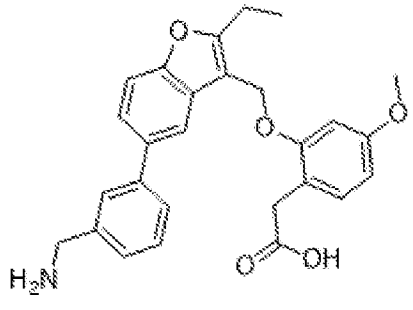
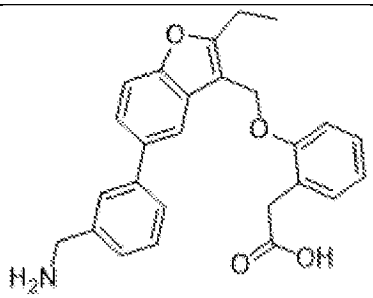
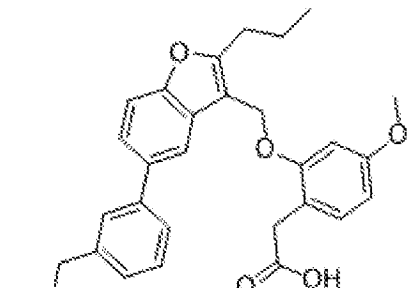
	
	
	
	
	

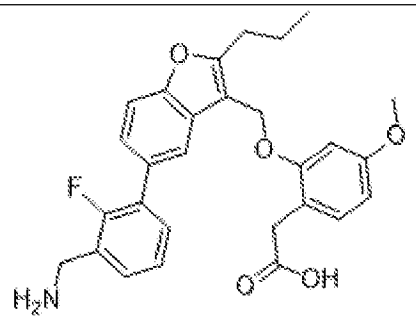
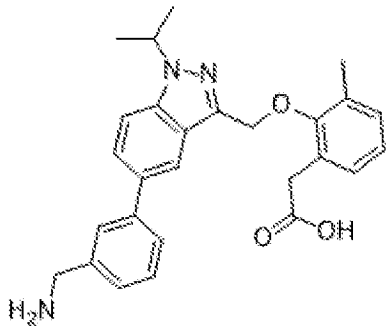
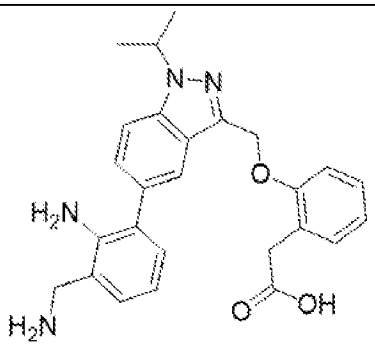
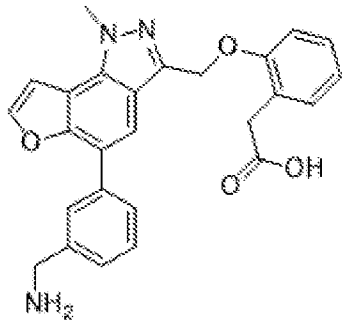
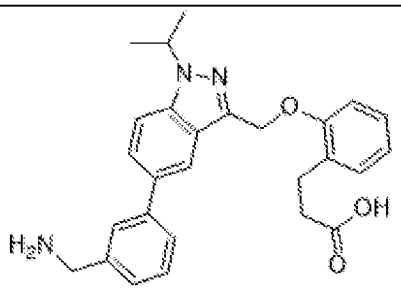
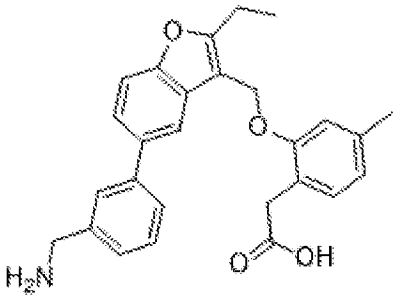
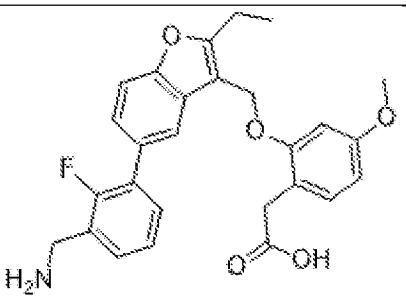
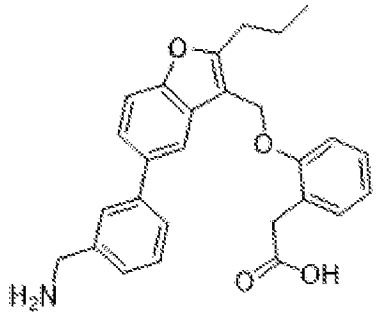
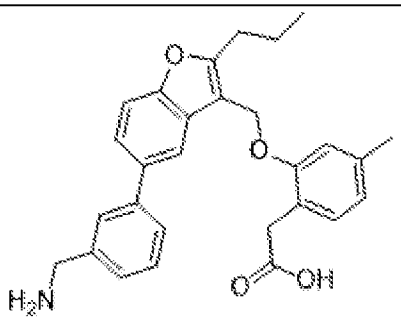
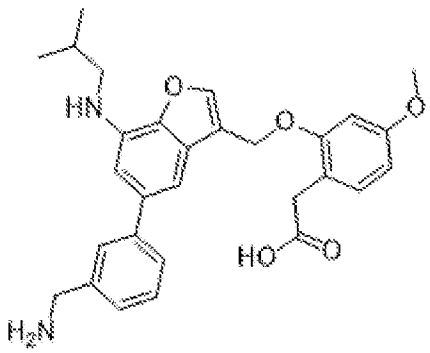
	 (+)-изомер
 (+)-изомер	
	
	
	

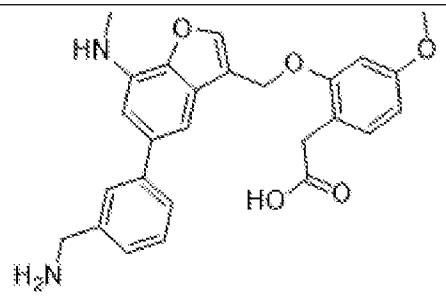
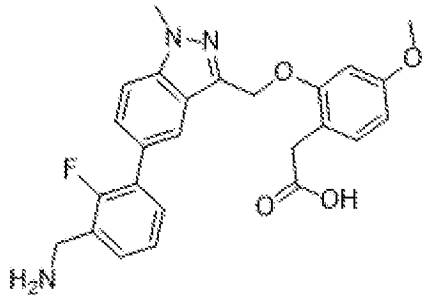
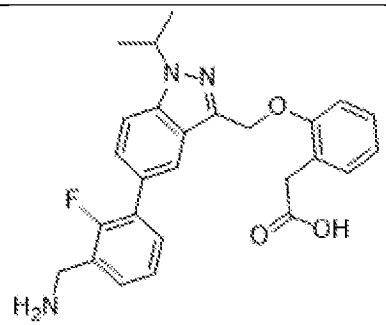
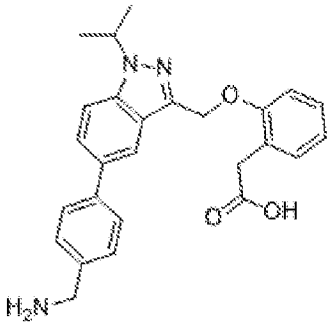
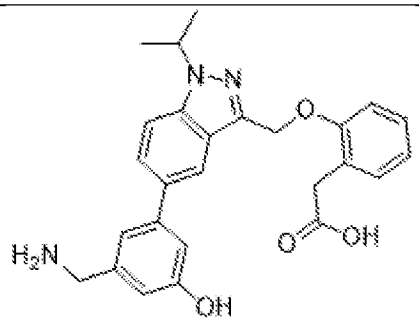
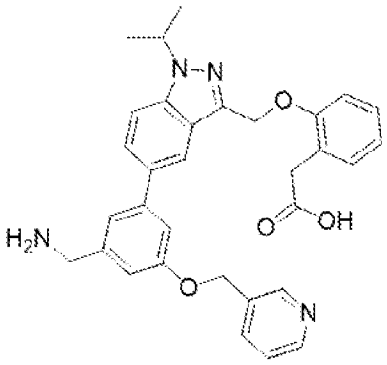
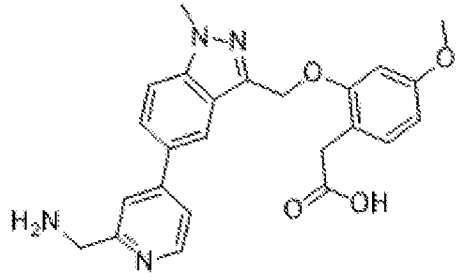
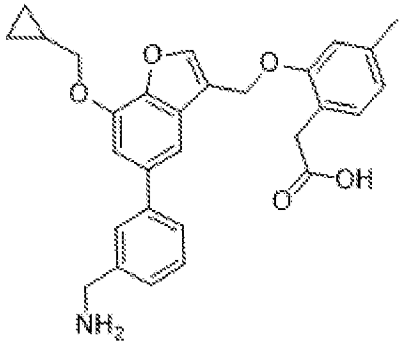
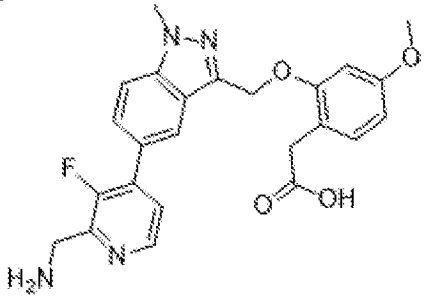
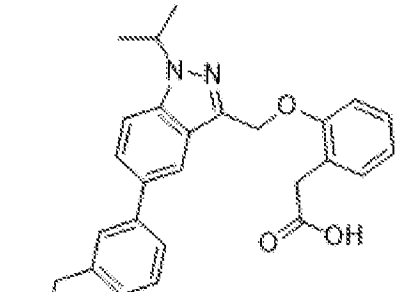
	
	
	
	
	

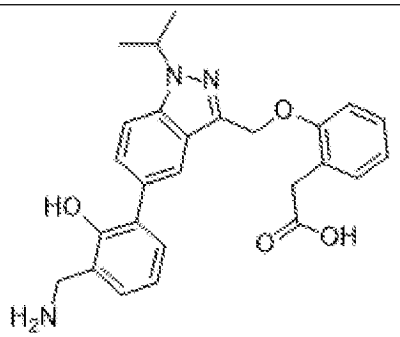
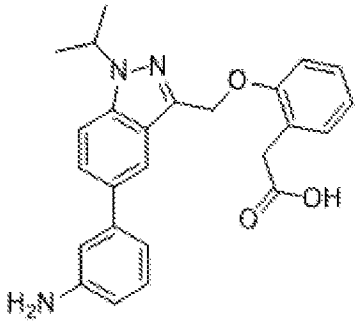
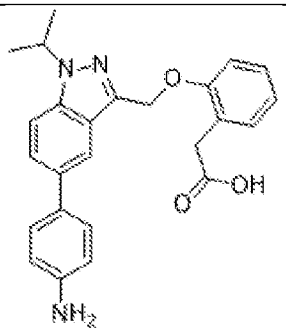
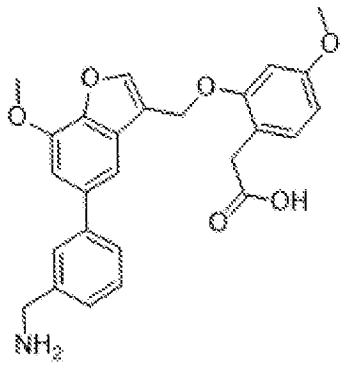
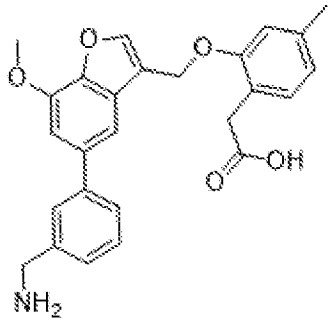
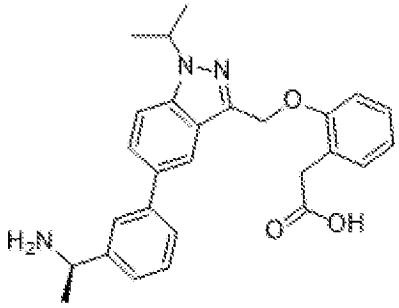
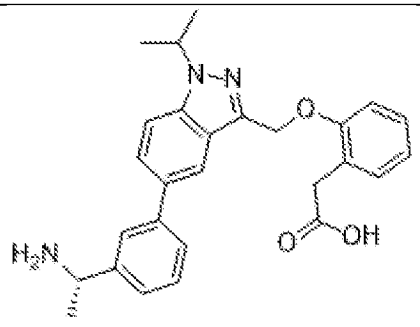
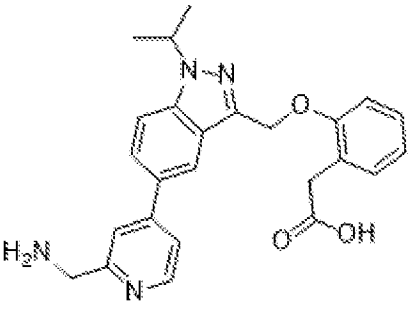
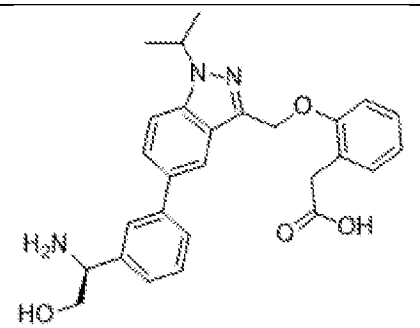
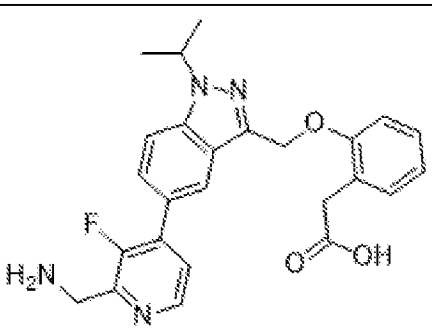
	
	
	
	

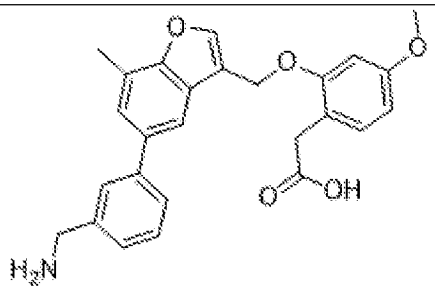
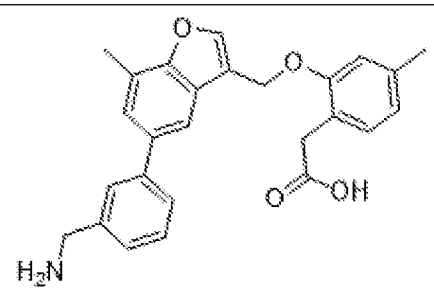
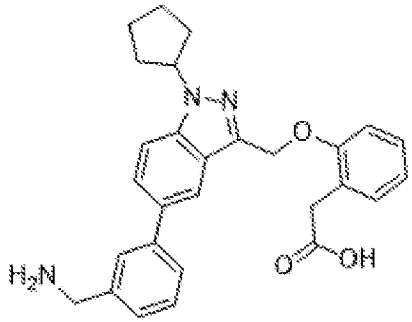
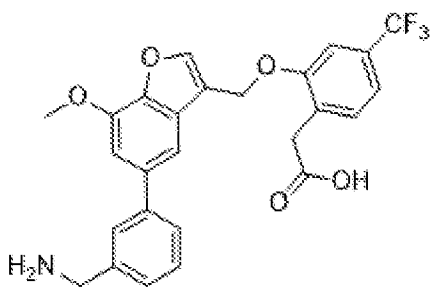
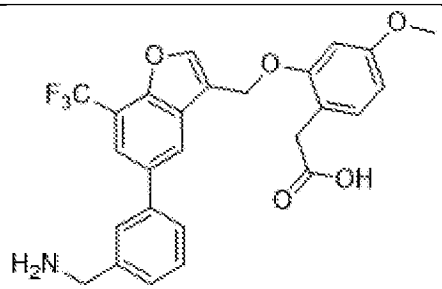
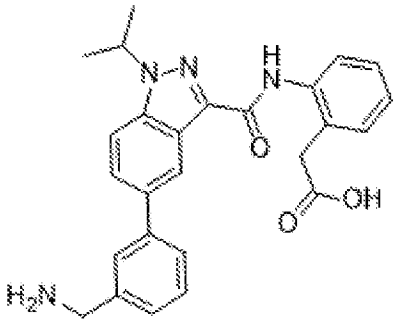
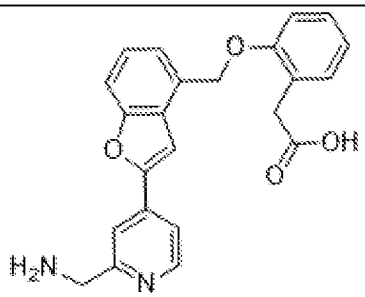
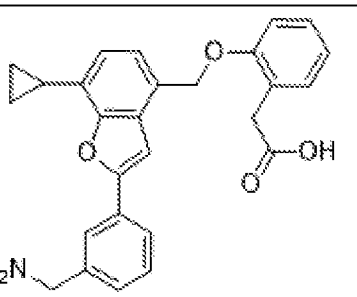
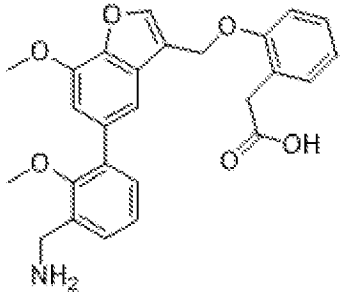
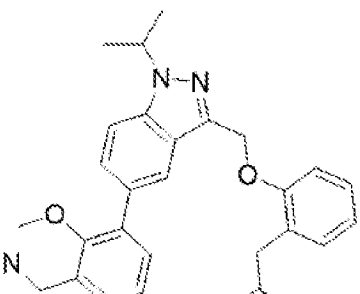
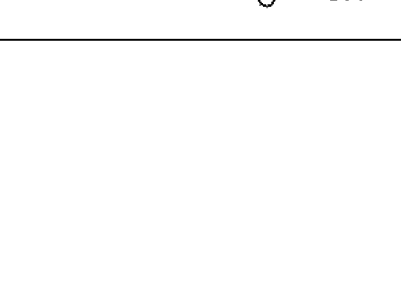
	
	
	
	
	

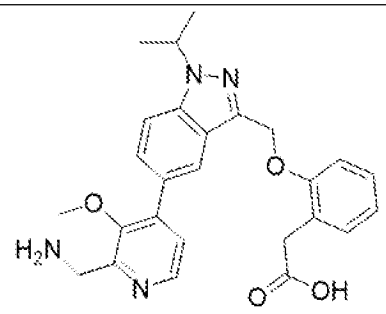
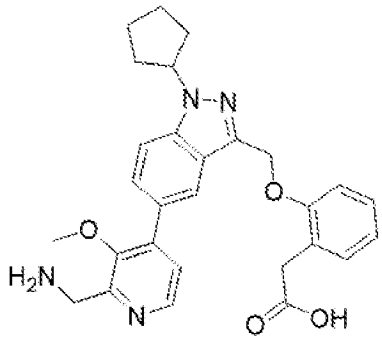
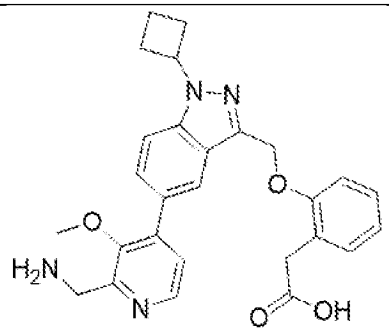
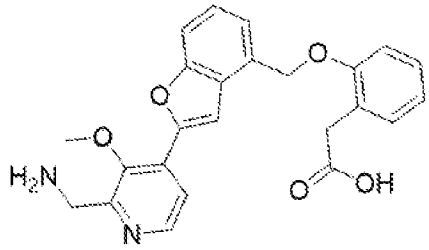
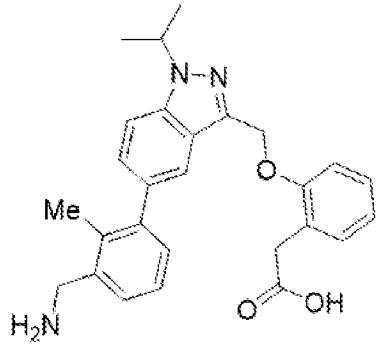
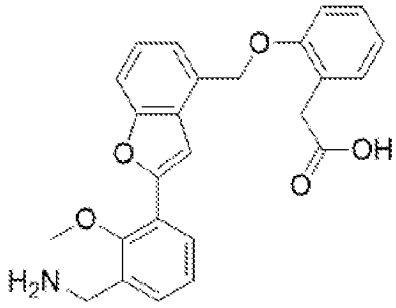
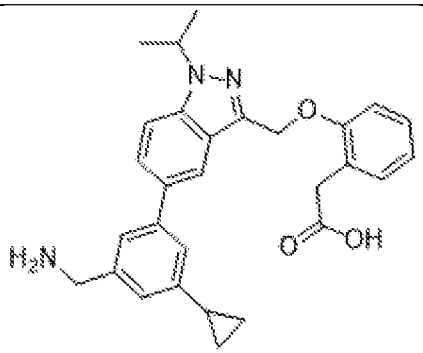
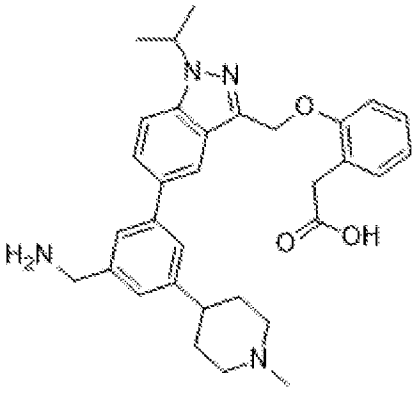
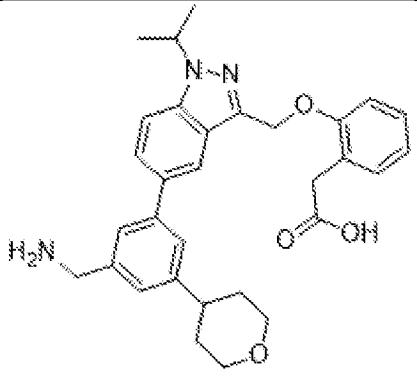
	
	
	
	
	

Фармацевтические композиции

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может быть полезным при лечении заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые применимы для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

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

В определенных аспектах в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента. Способ включает этап введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым излечивая или предотвращая заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента. За счет снижения активности системы комплемента у субъекта излечивается заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента.

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

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

Используемая в данном документе фраза «заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента» относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, при котором желательно снижать активность системы комплемента. Например, может быть желательным снижать активность системы комплемента в условиях ненадлежащей активации или гиперактивации системы комплемента.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой атипичный гемолитический уремический синдром.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой отторжение трансплантата органа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или

патологическое состояние представляет собой тяжелую миастению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой оптиконейромиелит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой мембранно-пролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь холодовых агглютининов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой синдром дистресса дыхательных путей взрослого человека, инфаркт миокарда, воспаление легких, гиперактивное отторжение (отторжение при трансплантации), сепсис, сердечно-легочное шунтирование, ожоги, астму, рестеноз, синдром множественной дисфункции органов, синдром Гийена-Барре, геморрагический шок, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, гломерулонефрит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, бесплодие, болезнь Альцгеймера, отторжение органа (трансплантация), тяжелую миастению, рассеянный склероз, нарушения накопления тромбоцитов или гемодиализ.

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), теплой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA нефропатии, C3 гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

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

В других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой окулярное нарушение или глазное нарушение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хороидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому,

гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, послетрансплантационное отторжение роговицы, болезнь роговичной дистрофии, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, вызванную загрязнением окружающей среды болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

Составы, пути введения и дозирование

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут составлять в виде фармацевтических композиций и вводить хозяину-млекопитающему, например пациенту-человеку, в различных формах, адаптированных к выбранному способу введения, например перорально или парентерально, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, местным или подкожным путями. Данным изобретением подразумеваются также дополнительные пути введения.

Таким образом, данные соединения могут систематически вводить, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемой несущей средой, такой как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, плиток и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьировать и может, для удобства, составлять от 2% до около 60% массы данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизирующий агент, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или могут иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или

фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут готовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанным с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицериловые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций может достигаться путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

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

Для местного нанесения настоящие соединения могут применять в чистом виде, т. е. когда они являются жидкими. Однако, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы в эффективных концентрациях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наносить с помощью впитывающих салфеток, применять для пропитки бинтов и других повязок, или распылять на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут использоваться с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыл и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например см. Jacquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4992478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данный документ посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данный документ посредством ссылки).

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

Количество необходимого для применения при лечении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, будет зависеть не только от конкретного соединения или соли, но также и от пути введения, характера подлежащего лечению заболевания, возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, будет зависеть от решения лечащего врача или клинициста.

В целом, однако, подходящая доза будет находится в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от около

10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут удобным образом составлять в виде единичной лекарственной формы, например содержащей от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. В одном варианте осуществления в изобретении предлагается композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемые соли, составленные в такой единичной лекарственной форме. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз для введения через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более дополнительных доз в день. Саму часть дозы могут дополнительно разделять, например на ряд отдельных свободно разнесенных введений.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут также вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например с другими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения ишемии, кровопотери или реперфузионного повреждения. В определенных вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут также вводить в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, которые полезны для лечения или предотвращения окулярного нарушения или глазного нарушения.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с длительным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением, как хорошо известно в данной области техники. Повторных введений активного соединения можно избегать при помощи таких систем, увеличивая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки с контролируемым высвобождением доступны и хорошо известны обычному специалистам средней квалификации в данной области техники. Может быть желательно использовать имплантат с продолжительным замедленным высвобождением. Продолжительное высвобождение, используемое в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и устроены таким образом, чтобы доставлять терапевтические уровни активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено для внутриглазного введения, например прямой инъекции, или введения внутрь или совместно с внутриглазным медицинским устройством. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению составлено в виде офтальмологического раствора. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки, например локальным окулярным введением, включая местное, внутривитреальное, периокулярное, трансскле ральное, ретробульбарное, околосклеральное, супрахориоидальное или субтеноновое введение.Соединение по

данному изобретению могут вводить посредством окулярной доставки или отдельно, или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по данному изобретению могут составлять для размещения в медицинском устройстве, которое может включать любой из множества обычных трансплантатов, стентов, включая стентовые трансплантаты, катетеры, надувные баллоны, корзины или другое устройство, которое может размещаться или постоянно имплантироваться в просвет тела. В качестве конкретного примера желательно иметь устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению в область тела, которая прошла подготовку инвазивной техникой.

В примере осуществления изобретения соединение по данному изобретению могу помещать внутрь медицинского устройства, такого как стент, и доставлять к месту лечения для лечения части тела.

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

Термин «осажденный» означает, что соединение наносится, адсорбируется, помещается или иным образом включается в устройство известными в данной области техники способами. Например, соединение может быть погружено в полимерные материалы (матричный тип) и высвобождено из них, или окружено полимерными материалами (резервуарный тип) и высвобождено через них, материалы покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть заключено внутрь полимерных материалов или связано с полимерными материалами с использованием одной или более методик получения таких материалов, известных в данной области техники. В других составах соединение может связываться с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например с помощью отделяемых связей, и со временем высвобождаться, или может удаляться активными механическими или химическими процессами. В других составах соединение может находиться в постоянно иммобилизованной форме, которая предоставляет соединение в месте имплантации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение может включаться в состав с полимерными композициями во время формования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, например стентов. Покрытия, полученные из этих

компонентов, как правило, однородные и пригодные для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть как биологически стабильным, так и биорассасывающимся в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для этого варианта осуществления изобретения предпочтительнее использовать биорассасывающийся полимер, поскольку в отличие от биологически стабильного полимера, он не будет присутствовать долгое время после имплантации, что вызывает какую-либо неблагоприятную хроническую локальную реакцию. Биорассасывающиеся полимеры, которые могут использовать, включают в себя, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксибутират), поли(гидроксибутират-валерат), полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полифосфоэфир, сложный полифосфоэфируретана, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли-эпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся поплимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биологически стабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, а также другие полимеры, если их можно растворять и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, например полиолефины, сополимеры полиизобутилена и этилен-альфа-олефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметиловый эфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливиниловые кетоны; поливиниловые ароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры виниловых мономеров друг с другом и олефины, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрил-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; пирановый сополимер; полигидроксипропилметакриламидфенол; полигидроксиэтиласпартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактам; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; сложные полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; бутират

ацетат целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в фигурные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное.

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

Обычно полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия центрифугированием, погружения или распыления. С этой целью также могут использовать дополнительные способы, известные в данной области техники. Способы распыления включают как традиционные способы, так и методы микроосаждения с использованием дозатора струйного типа. Кроме того, полимер могут осаждать на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии, чтобы поместить полимер только на определенные части устройства. Такое покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение составляют для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которую помещено медицинское устройство. Предпочтительно, чтобы соединение высвобождалось контролируемым образом в течение длительного периода времени (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных методов с применением полимерных носителей или слоев для контроля элюирования. Некоторые из этих способов описаны в патентной заявке США 2004/0243225A1, полное раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме.

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

В еще одном варианте осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируется модулированием одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут предназначаться для высвобождения соединения в ответ на уменьшение pH полимерной композиции.

Наборы

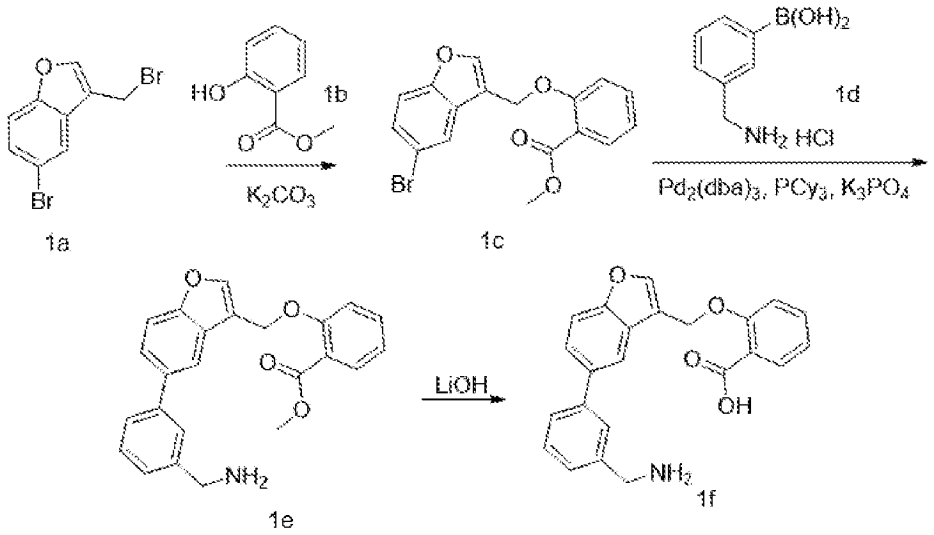
В изобретении также предлагается набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один другой терапевтический агент, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, и другой терапевтический агент или агенты млекопитающему для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью комплемента. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Специалисту обычной квалификации в соответствующих областях техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации в отношении композиций и способов, описанных в данном документе, легко видны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, в свете информации, известной обычному специалисту, и могут быть сделаны без отступления от объема изобретения или его любого варианта осуществления.

ПРИМЕРЫ

После подробного описания настоящего изобретения, оно также будет более четко понято путем рассмотрения следующих примеров, которые включены в настоящий документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения данного изобретения.

Схема 1



Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**1f**)

Стадия-1: Получение метил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)бензоата (**1c**)

К раствору 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (250 мг, 0,862 ммоль; CAS # 137242-43-4), карбоната калия (477 мг, 3,45 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли метил-2-гидроксибензоат (**1b**) (157 мг, 1,035 ммоль; CAS # 119-36-8). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением метил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)бензоат (**1c**) (301 мг, выход 97%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,55 (дд, J=1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,76 (с, 3H); МС (ИЭР+): 383,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензоата (**1e**)

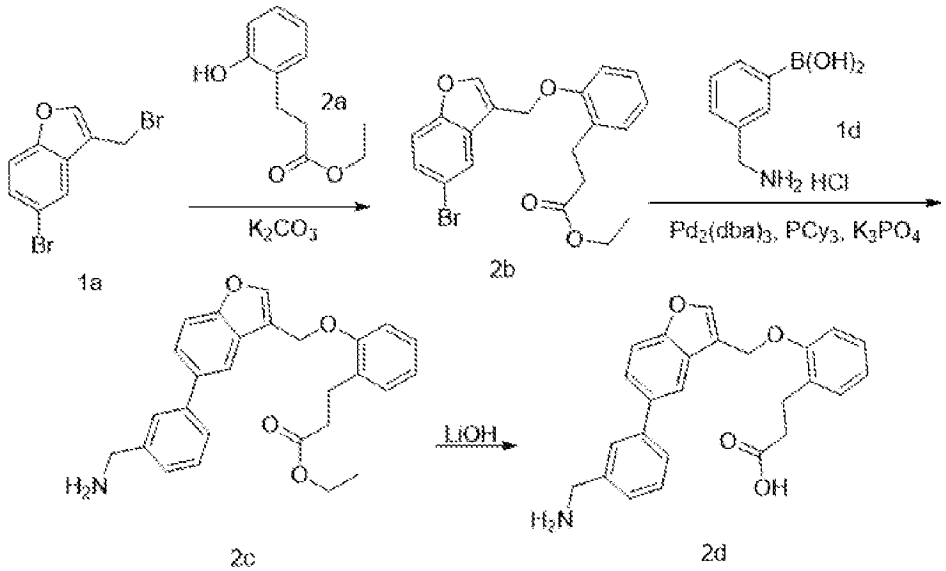
К дегазированному раствору метил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)бензоата (**1c**) (300 мг, 0,83 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (234 мг, 1,25 ммоль; CAS # 352525-94-1), 2M раствор K_3PO_4 (0,71 мл, 1,41 ммоль), трициклогексилфосфин (93 мг, 0,33 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (152 мг, 0,17 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли аргоном, затем нагревали при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, солевым раствором, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] с получением метил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензоата (**1e**) (108 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 4H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,33 (дд, J=6,9, 2,0 Гц, 2H), 7,04 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,66 (с, 3H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**1f**)

К раствору метил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензоата (**1e**) (108 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли раствор гидрата гидроксида лития (105 мг, 2,49 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления органического растворителя. Водную смесь подкисляли до pH 4-5, используя 2N HCl и очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с получением гидрохлоридной соли 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**1f**) (46 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,68 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,44 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,18 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,62 (м, 4H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,03 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,12 (с,

2H); МС (ИЭР+): 374,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{19}NO_4$,1,1HCl.H_2O: C, 64,02; H, 5,16; Cl, 9,04; N, 3,25; найдено: C, 64,27; H, 5,25; Cl, 9,15; N, 3,41.

Схема 2



Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**2d**)

Стадия-1: Получение этил-3-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**2b**)

Соединение **2b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (250 мг, 0,862 ммоль) в ацетоне (3 мл), используя этил-3-(2-гидроксифенил)пропаноат (**2a**) (201 мг, 1,035 ммоль; CAS #: 20921-04-4), K_2CO_3 (477 мг, 3,45 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-3-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**2b**) (287 мг, выход 83%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,26-7,09 (м, 3H), 6,89 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,29 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 425,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**2c**)

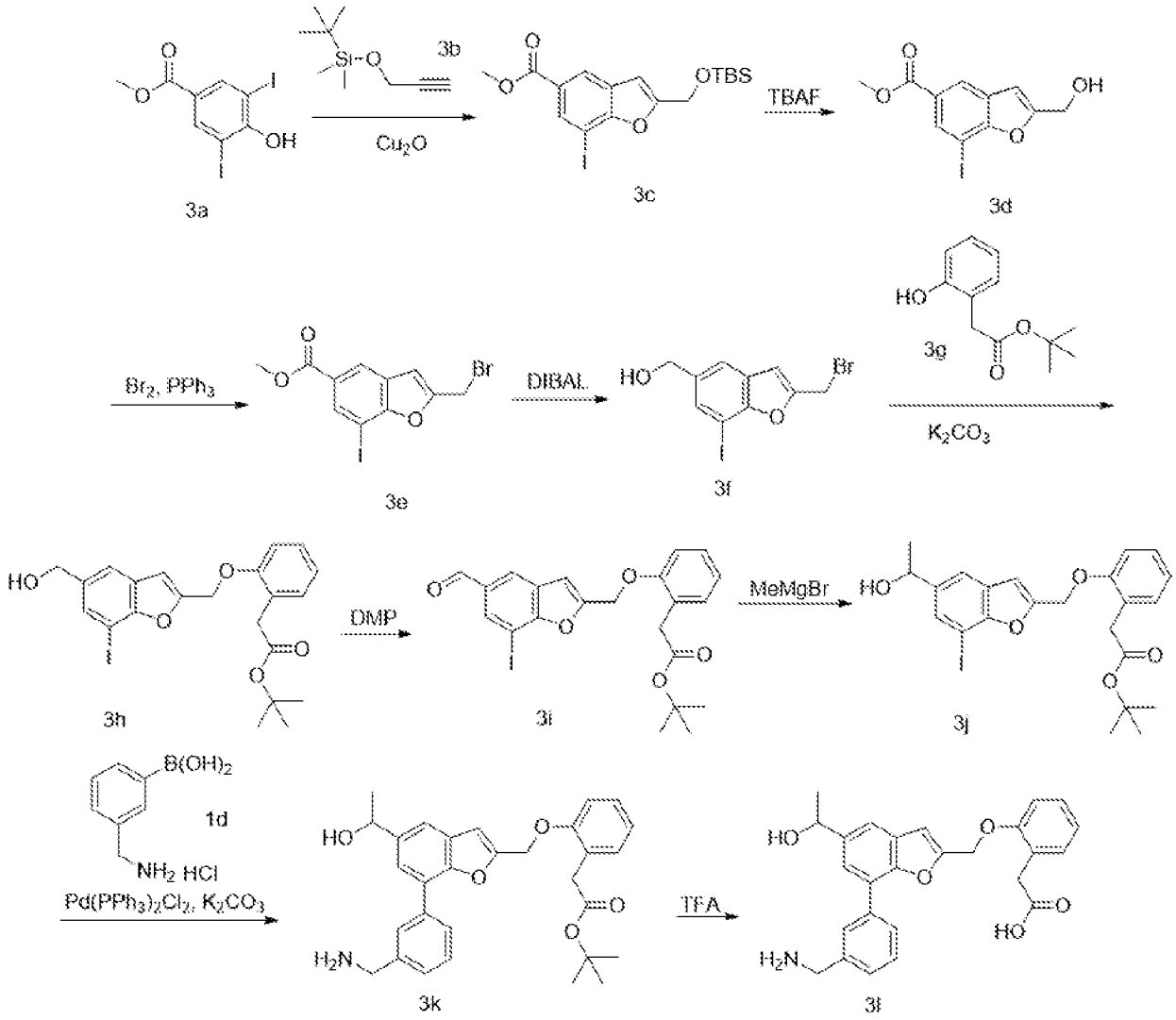
Соединение **2c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-3-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**2b**) (287 мг, 0,712 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (200 мг, 1,068 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,605 мл, 1,210 ммоль), трициклогексилфосфин (80 мг, 0,285 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (130 мг, 0,142 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)пропаноат (**2c**) (105 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 3H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93-6,82 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 2H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**2d**)

Соединение **2d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**2c**) (105 мг, 0,244 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановую кислоту (**2d**) (22 мг, выход 8%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,43 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,65 (м, 3H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,25-7,11 (м, 3H), 6,94-6,84 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,80 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,49-2,44 (м, 2H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1).

Схема 3



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**3l**)

Стадия-1: Получение метил-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3c**)

К раствору метил-4-гидрокси-3,5-дииодбензоата (**3a**) (5 г, 12,38 ммоль; CAS # 3337-66-4) в пиридине (10 мл) добавляли *трет*-бутилдиметил(проп-2-инилокси)силан (**3b**) (2,11 г, 12,38 ммоль; CAS # 76782-82-6) и оксид меди (I) (0,89 г, 6,19 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли аргоном перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и нагревали при 125°C в течение 4 ч в герметично закрытой колбе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (250 мл), промывали холодным раствором 0,02N $KHSO_4$, водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] с получением метил-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3c**) (3,2 г, выход 58%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,13 (с, 6H); МС (ИЭР+): 469,1 (M+1).

Стадия-2: Получение метил-2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3d**)

К раствору метил-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3c**) (4,3 г, 9,63 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли TBAF (3,15 г, 12,04 ммоль) при 0 °C, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] с получением метил-2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3d**) (2,5 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,64 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,62 (д, 2H), 3,87 (с, 3H).

Стадия-3: Получение метил-2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3e**)

К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (1,26 г, 4,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли бром (0,25 мл, 4,82 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. перемешивали в течение 10 мин и добавляли метил-2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилат (**3d**) (1 г, 3,01 ммоль) в ДХМ (10 мл) в течение периода 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом и смесью гексанов] с получением метил-2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3e**) (0,72 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Стадия-4: Получение (2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**3f**)

К перемешиваемому раствору DIBAL-H (1 М в ДХМ, 26,6 мл, 26,6 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли раствор метил-2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилат (**3e**) (5 г, 12,66 ммоль) в ДХМ (40 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C подкисляли до pH 1, используя HCl (1M). Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением (2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**3f**) (2,01 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,54 (с, 2H).

Стадия-5: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3h**)

Соединение **3h** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из (2-(бромметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**3f**) (1 г, 2,72 ммоль) в

ацетоне (15 мл), используя *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**3g**) (0,681 г, 3,27 ммоль), карбонат калия (1,318 г, 9,54 ммоль) и нагревая при 50°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г) элюируя этилацетатом и смесью гексанов от 0-60%] *трет*-бутил-2-(2-((5-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**3h**) (1,02 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 517,00 (M+Na).

Стадия-6: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-формил-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3i**)

К раствору *трет*-бутил-2-(2-((5-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3h**) (600 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP) (1,09 г, 2,43 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл), промывали 1 М NaHCO3 (50 мл), водой (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (50 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0 до 50%] с получением *трет*-бутил-2-(2-((5-формил-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3i**) (530 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (с, 1H), 8,30-8,18 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (ддд, J=8,8, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дт, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,27 (с, 9H); МС (ИЭР+): 515,00 (M+1).

Стадия-7: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-(1-гидроксиэтил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3j**)

К раствору *трет*-бутил-2-(2-((5-формил-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3i**) (1,3 г, 2,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метилмагнийбромид (1,4 М в ТГФ, 2,075 мл, 2,90 ммоль) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] с получением *трет*-бутил-2-(2-((5-(1-гидроксиэтил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3j**) (0,86 г, выход 64%) в виде желтого полутвердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,85-4,72 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,34 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,30 (с, 9H); МС (ИЭР+): 531,00 (M+1).

Стадия-8: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3k**)

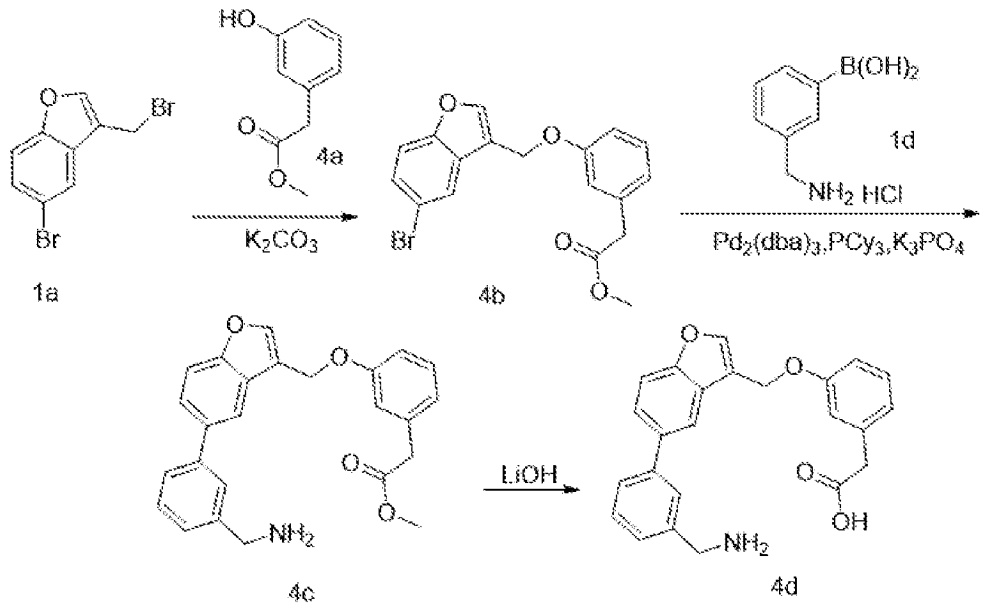
К дегазированному раствору *трет*-бутил-2-(2-((5-(1-гидроксиэтил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3j**) (250 мг, 0,49 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (138 мг, 0,738

ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (69,0 мг, 0,098 ммоль) и раствор K_2CO_3 (170 мг, 1,23 ммоль) в воде (1 мл). Смесь дегазировали, заполняли аргоном, и нагревали при 100°C в течение 3 ч на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с получением *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3k**) (122 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,2 (M+1).

Стадия-9: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**3l**)

К раствору *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3k**) (122 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (0,57 мл, 7,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали досуха под вакуумом. Полученный остаток очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с получением гидрохлоридной соли 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(1-гидроксиэтил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**3l**) (44 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,49 (с, 3H), 7,98-7,87 (м, 2H), 7,63-7,48 (м, 4H), 7,31-7,16 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,37-5,23 (м, 3H), 4,95-4,81 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 432,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_5$,1,1(HCl),2(H_2O): C, 61,52; H, 5,98; Cl, 7,68; N, 2,76; найдено: C, 61,53; H, 5,92; Cl, 7,55; N, 2,94.

Схема 4



Получение 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4d**)

Стадия-1: Получение метил-2-(3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4b**)

Соединение **4b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (250 мг, 0,86 ммоль) в ацетоне (3 мл), используя метил-2-(3-гидроксифенил)ацетат (**4a**) (172 мг, 1,035 ммоль; CAS #: 42058-59-3), K_2CO_3 (477 мг, 3,45 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] метил-2-(3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**4b**) (170 мг, выход 53%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 2H), 6,87 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,61 (с, 3H); МС (ИЭР+): 397,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**)

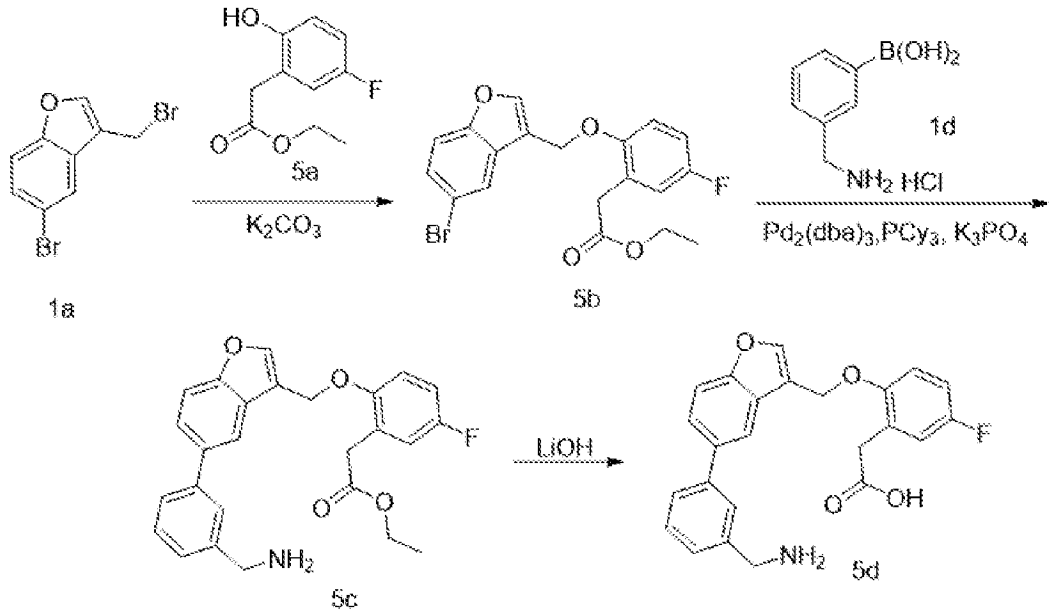
Соединение **4c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из метил-2-(3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4b**) (170 мг, 0,453 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (127 мг, 0,680 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,385 мл, 0,770 ммоль), трициклогексилфосфин (51 мг, 0,181 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (83 мг, 0,091 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**4c**) (95 мг, 52% выход) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 3H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,03-6,97 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,59 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4d**)

Соединение **4d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**) (95 мг, 0,237 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (57 мг, 1,359 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4d**) (30 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77-7,65 (м, 3H), 7,57-7,41 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1);

Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$.(HCl),1,5(H_2O): C, 63,93; H, 5,59; Cl, 7,86; N, 3,11; найдено: C, 64,14; H, 5,61; Cl, 8,08; N, 3,28.

Схема 5



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**5d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**5b**)

Соединение **5b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (450 мг, 1,552 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**5a**) (354 мг, 1,785 ммоль; CAS #: 1261826-26-9), K_2CO_3 (751 мг, 5,43 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (**5b**) (610 мг, выход 97%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 397,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**5c**)

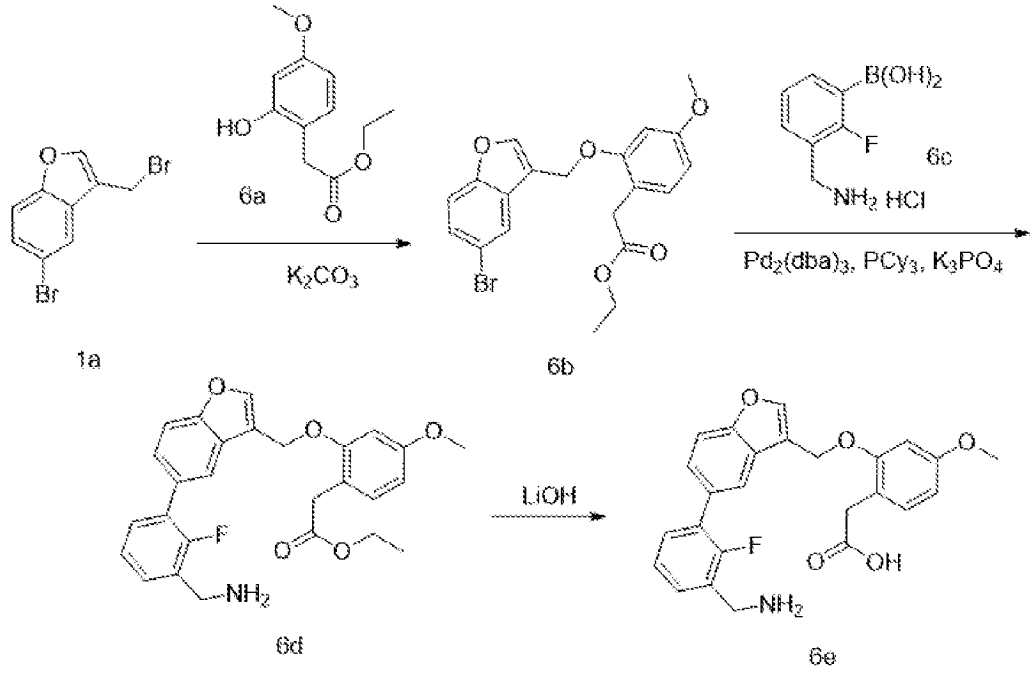
Соединение **5c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**5b**) (310 мг, 0,761 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (214 мг, 1,142 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,647 мл, 1,294 ммоль), трициклогексилфосфин (85 мг, 0,304 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (139 мг, 0,152 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-

фторфенил)ацетат (**5c**) (68 мг, выход 21%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 434,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**5d**)

Соединение **5d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**5c**) (68 мг, 0,157 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**5d**) (9 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,77-7,65 (м, 3H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -123,82; МС (ИЭР+): 406,1 (М+1).

Схема 6



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**6e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**6b**)

Соединение **6b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (400 мг, 1,38 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (334 мг, 1,586 ммоль; CAS #:

76322-29-7), K_2CO_3 (667 мг, 4,83 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**6b**) (500 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 441,00 (M+Na).

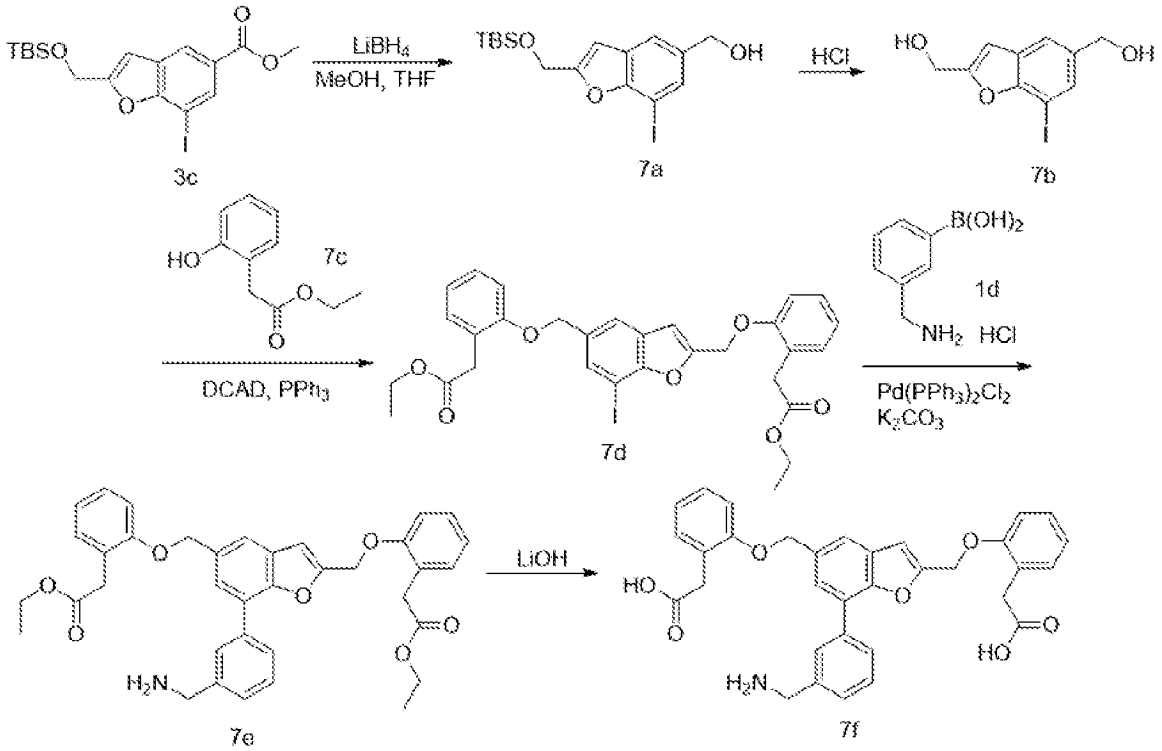
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**6d**)

Соединение **6d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**6b**) (250 мг, 0,596 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (184 мг, 0,894 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,507 мл, 1,014 ммоль), трициклогексилфосфин (66,9 мг, 0,239 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (109 мг, 0,119 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**6d**) (121 мг, выход 44%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,71 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 464,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**6e**)

Соединение **6e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**6d**) (121 мг, 0,261 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (75 мг, 1,789 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**6e**) (58 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,88 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,48 (м, 3H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,31; МС (ИЭР+): 436,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{22}FNO_5$,1,1HCl.H_2O: C, 60,84; H, 5,13; Cl, 7,90; N, 2,84; найдено: C, 60,56; H, 5,29; Cl, 7,70; N, 2,86.

Схема 7



Получение 2,2'-((((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**7f**)

Стадия-1: Получение (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**)

К раствору метил-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3c**) (268 г, 600 ммоль) в ТГФ (1200 мл) при -78°C добавляли $LiBH_4$ (600 мл, 1201 ммоль, 2 М раствор в ТГФ) и MeOH (48,6 мл, 1201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме и использовали в таком виде на следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,29 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия-2: Получение (7-иодбензофуран-2,5-диил)диметанола (**7b**)

К раствору (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**) (2 г, 4,78 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли HCl (4N в диоксане, 2,39 мл, 9,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-80%] с получением (7-иодбензофуран-2,5-диил)диметанола (**7b**) (1,42 г, выход 98%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 6,92-6,84 (м, 1H), 5,53 (т, J=5,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 5,27 (т, J=5,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 4,58 (дд, J=5,9, 0,9 Гц, 2H), 4,53 (д, J=5,8, 0,7 Гц, 2H).; МС

(ИЭР+): 326,9 (M+Na).

Стадия-3: Получение диэтил-2,2'-((((7-иодбензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7d**)

К раствору (7-иодбензофуран-2,5-диил)диметанола (**7b**) (500 мг, 1,644 ммоль), трифенилфосфин (949 мг, 3,62 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (652 мг, 3,62 ммоль; CAS # 41873-65-8) в ДХМ (30 мл) при 0°C добавляли по каплям бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,33 г, 3,62 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Суспензию фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением диэтил-2,2'-((((7-иодбензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7d**) (400 мг, выход 38,7%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 5H), 7,14 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,11-1,01 (м, 6H); МС (ИЭР+): 651,1 (M+Na).

Стадия-4: Получение диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7e**)

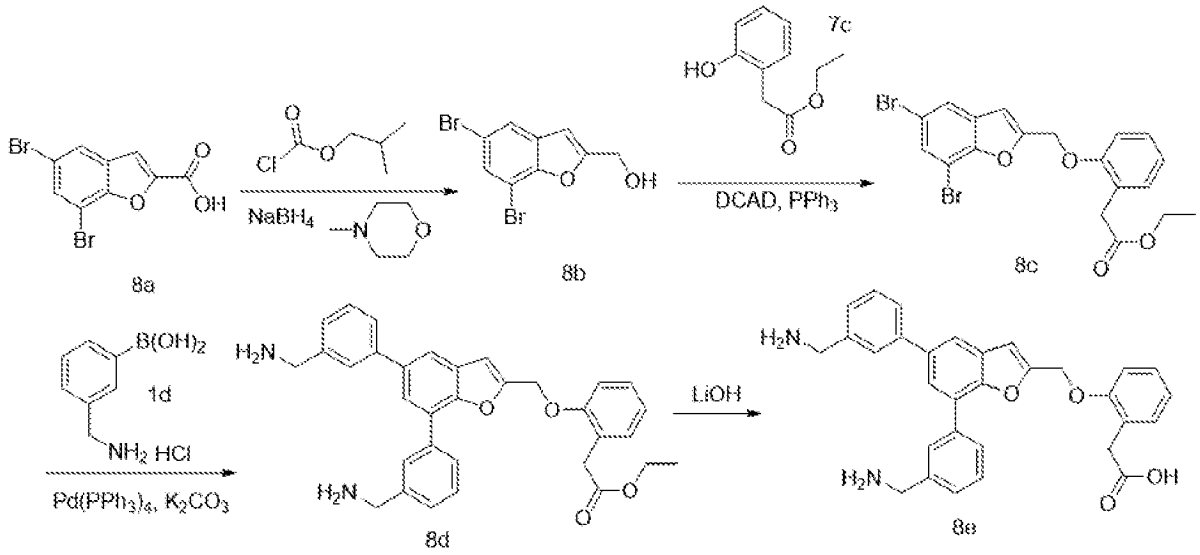
Соединение **7e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из диэтил-2,2'-((((7-иодбензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7d**) (280 мг, 0,446 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (150 мг, 0,802 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (47 мг, 0,067 ммоль), раствор K_2CO_3 (185 мг, 1,337 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетат (**7e**) (136 мг, выход 50%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,68-7,66 (м, 1H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 7,29-7,20 (м, 5H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,95-3,86 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,01-0,92 (м, 6H); МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-5: Получение 2,2'-((((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**7f**)

Соединение **7f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7e**) (136 мг, 0,224 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (47 мг, 1,119 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2,2'-((((7-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**7f**) (46 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,81 (шир. с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 5H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,99-6,86 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{33}H_{29}NO_7$.HCl,1,25H_2O : C, 64,92; H, 5,37; Cl, 5,81; N, 2,29; найдено: C, 64,84; H, 5,36; Cl, 5,93; N, 2,44.

Схема 8



Получение 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**8e**)

Стадия-1: Получение (5,7-дибромбензофуран-2-ил)метанола (**8b**)

К раствору 5,7-дибромбензофуран-2-карбоновой кислоты (**8a**) (850 мг, 2,66 ммоль; CAS#: 90415-17-1) и N-метилморфолина (0,351 мл, 3,19 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли изобутил-хлорформиат (0,419 мл, 3,19 ммоль) при −5°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и осадок промывали ТГФ (3 × 20 мл). Объединенные фильтраты охлаждали до 0°C и добавляли раствор $NaBH_4$ (302 мг, 7,97 ммоль) в воде (2 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 ×). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] с получением (5,7-дибромбензофуран-2-ил)метанола (**8b**) (705 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,63 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=5,9, 0,9 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5,7-дибромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**8c**)

Соединение **8c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7 из (5,7-дибромбензофуран-2-ил)метанола (**8b**)(400 мг, 1,307 ммоль) в ДХМ (30

мл), используя трифенилфосфин (377 мг, 1,438 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (259 мг, 1,438 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (528 мг, 1,438 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5,7-дибромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**8c**) (210 мг, 0,449 ммоль, выход 34%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 488,90 (M+1).

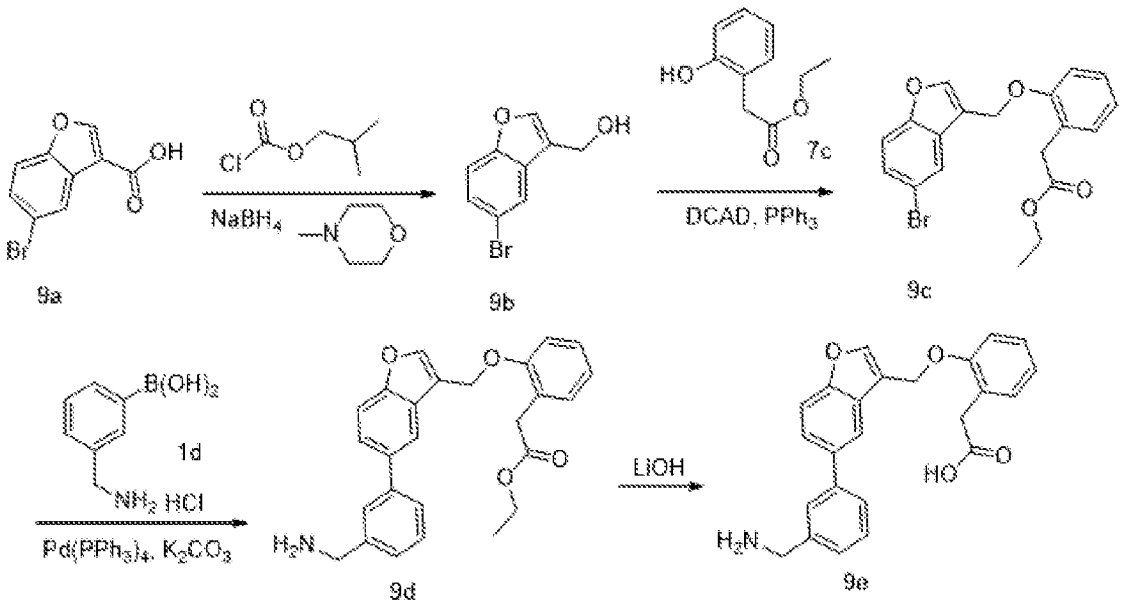
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**8d**)

Соединение **8d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3 из этил-2-(2-((5,7-дибромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**8c**) (210 мг, 0,449 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (210 мг, 1,121 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (104 мг, 0,09 ммоль), раствор K_2CO_3 (155 мг, 1,121 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**8d**) (121 мг, выход 52%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 3H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,49-7,37 (м, 4H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,89 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,83-3,76 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 521,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**8e**)

Соединение **8e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1 из этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**8d**) (121 мг, 0,232 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (75 мг, 1,794 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**8e**) (49 мг, выход 22%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 2H), 7,99 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,62-7,45 (м, 4H), 7,25 (тт, J=7,5, 1,6 Гц, 3H), 7,15 (с, 1H), 6,95 (тд, J=7,0, 1,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,15 (д, J=8,6 Гц, 4H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); (ИЭР-): 491,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{28}N_2O_4$,2HCl.H_2O: C, 63,81; H, 5,53; Cl, 12,15; N, 4,80; найдено: C, 63,45; H, 5,43; Cl, 12,09; N, 4,88.

Схема 9



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**9e**)

Стадия-1: Получение (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**)

Соединение **9b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 8, из 5-бромбензофуран-3-карбоновой кислоты (**9a**) (850 мг, 3,53 ммоль; CAS#: 461663-79-6) в ТГФ (50 мл), используя N-метилморфолин (0,465 мл, 4,23 ммоль), изобутил-хлорформиат (0,556 мл, 4,23 ммоль) и раствор $NaBH_4$ (400 мг, 10,58 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] (5-бромбензофуран-3-ил)метанол (**9b**) (705 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97-7,83 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H, D2O обменивающийся), 4,61 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**)

Соединение **9c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7 из (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**) (350 мг, 1,541 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (445 мг, 1,696 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (306 мг, 1,696 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (623 мг, 1,696 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**9c**) (255 мг, выход 43%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 413,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**)

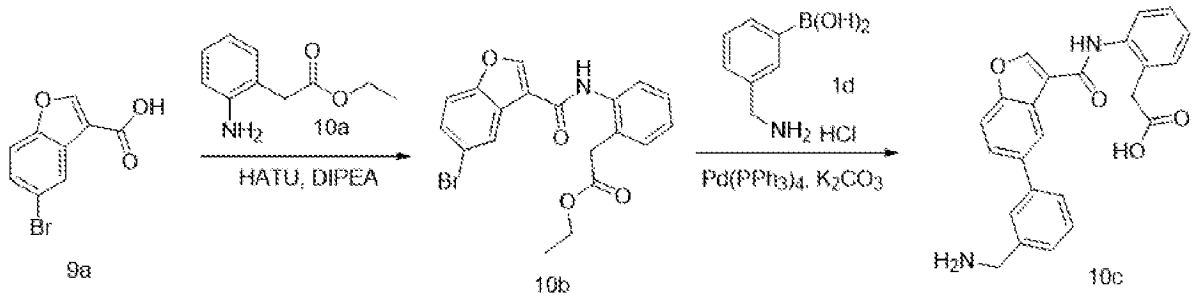
Соединение **9d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8

Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (250 мг, 0,642 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (181 мг, 0,963 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (111 мг, 0,096 ммоль), раствор K_2CO_3 (222 мг, 1,606 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**9d**) в виде прозрачного масла(88 мг, выход 33%); МС (ИЭР+): 416,1 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**9e**)

Соединение **9e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (88 мг, 0,212 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (108 мг, 2,57 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**9e**) (30 мг, выход 37%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); (ИЭР-): 386,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$,1,05HCl,0,75H_2O: C, 65,63; H, 5,40; Cl, 8,48; N, 3,19; найдено: C, 66,03; H, 5,25; Cl, 8,50; N, 3,43.

Схема 10



Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**10c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(5-бромбензофуран-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**10b**)

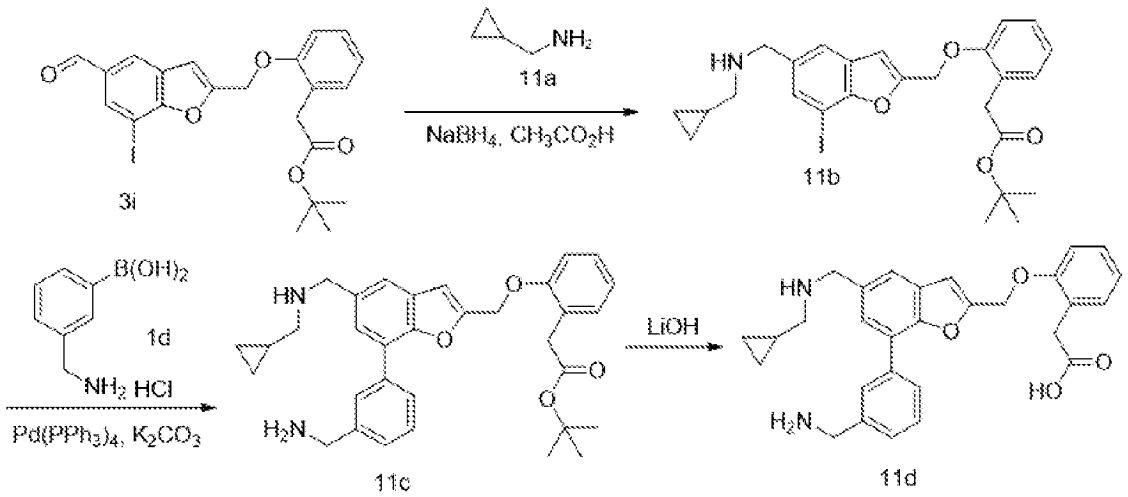
К перемешиваемому раствору 5-бромбензофуран-3-карбоновой кислоты (**9a**) (150 мг, 0,622 ммоль; CAS#: 461663-79-6)) в ДМФА (5 мл) добавляли этил-2-(2-аминофенил)ацетат (**10a**) (139 мг, 0,778 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,272 мл, 1,556 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (296 мг, 0,778 ммоль) и перемешивали

при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-(5-бромбензофуран-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**10b**) (225 мг, выход 90%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 402,00 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**10c**)

Соединение **10c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-(5-бромбензофуран-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**10b**) (225 мг, 0,559 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (157 мг, 0,839 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (97 мг, 0,084 ммоль), раствор K_2CO_3 (193 мг, 1,398 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-карбоксамидо)фенил)уксусную кислоту (**10c**) (35 мг, выход 16%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,78 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,23 (тд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,71 (с, 2H); МС (ИЭР+): 401,2 (М+1); (ИЭР-): 399,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{20}N_2O_4.HCl.H_2O$: C, 63,37; H, 5,10; Cl, 7,79; N, 6,16; найдено: C, 62,95; H, 4,73; Cl, 7,53; N, 6,12.

Схема 11



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11d**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-(((циклопропилметил)амино)метил)-7-

иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**11b**)

К раствору *трет*-бутил-2-(2-((5-формил-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3i**) (350 мг, 0,711 ммоль) в ДХМ/MeOH (10 мл, 4:1) добавляли циклопропилметанамин (**11a**) (51 мг, 0,711 ммоль), уксусную кислоту (0,081 мл, 1,422 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. К нему добавляли $NaBH_4$ (54 мг, 1,42 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3x). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] с получением *трет*-бутил-2-(2-((5-(((циклопропилметил)амино)метил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**11b**) (140 мг, выход 36%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,27 (тд, J=7,8, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,34 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,28 (с, 9H), 0,93-0,81 (м, 1H), 0,44-0,33 (м, 2H), 0,11-0,02 (м, 2H); МС (ИЭР+): 548,10 (M+1).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**11c**)

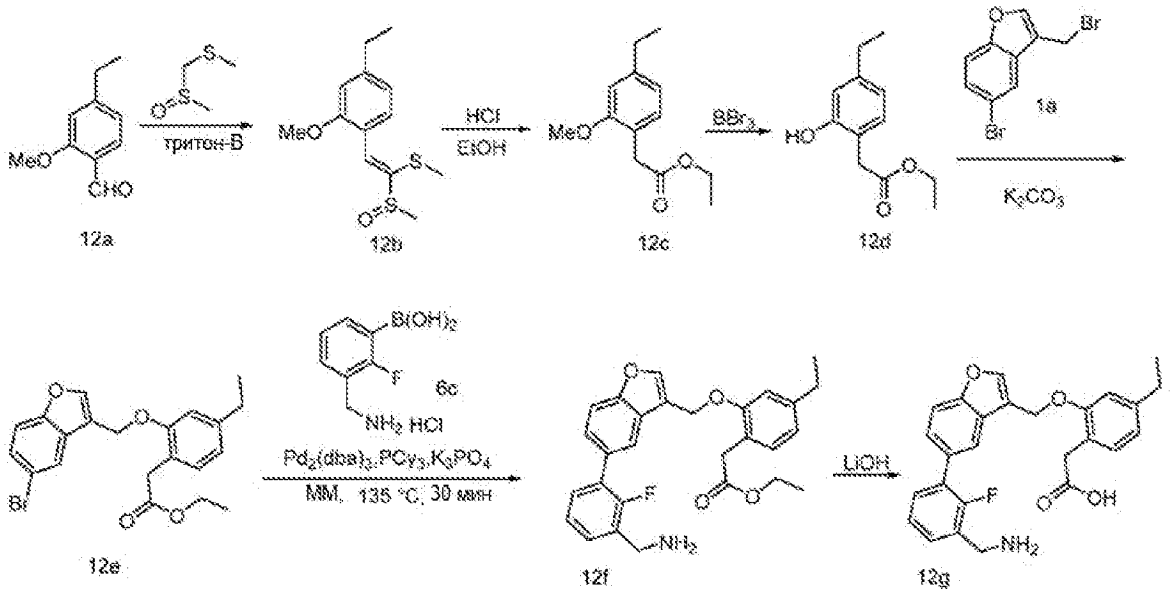
Соединение **11c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((5-(((циклопропилметил)амино)метил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**11b**) (140 мг, 0,256 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (72 мг, 0,384 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (44 мг, 0,038 ммоль), раствор K_2CO_3 (88 мг, 0,639 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**11c**) (76 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 527,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11d**)

Соединение **11d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**11c**) (76 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (43 мг, 1,023 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**11d**) (53 мг, выход 78%) соль HCl в виде белого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,53 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01-7,90 (м, 2H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,32-7,18 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 1,23-1,07 (м, 1H), 0,61-0,52 (м, 2H), 0,42-0,31 (м, 2H); МС (ИЭР+): 471,2 (M+1); (ИЭР-): 469,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{30}N_2O_4$,2HCl,1,5H_2O: C, 61,05; H, 6,18; Cl, 12,43; N, 4,91; найдено: C, 61,20; H, 6,12; Cl, 12,16; N, 4,92.

Схема 12



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**12 г**)

Стадия-1: Получение (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**12b**)

Раствор 4-этил-2-метоксибензальдегида (**12a**) (1,82 г, 11,08 ммоль; CAS # 142224-35-9), метил(метилсульфинилметил)сульфана (2,203 г, 17,73 ммоль) и тритона B (40% масс. в MeOH) (2,317 г, 5,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали при 70° C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (250 мл), промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] с получением (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**12b**) (2,66 г, выход 89%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,93-6,83 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,64 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 271 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (**12c**)

К раствору (2-(4-этил-2-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**12b**) (2,66 г, 9,84 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли HCl (4 M HCl в диоксане, 12,30 мл, 49,2 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали

для удаления этанола, разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-2%] с получением этил-2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (**12c**) (1,61 г, выход 74%) в виде прозрачной бесцветной жидкости; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,58 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,22-1,13 (м, 6H); МС (ИЭР+): 245 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (**12d**)

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-этил-2-метоксифенил)ацетата (**12c**) (1,61 г, 7,24 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трибромид бора (10 М в ДХМ, 14,49 мл, 14,49 ммоль) в атмосфере азота при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствор $NaHCO_3$ (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-10%] с получением этил-2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (**12d**) (472 мг, выход 31%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,32 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 2H), 1,15 (дт, J=10,4, 7,3 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 209 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**12e**)

Соединение **12e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (300 мг, 1,035 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетат (**12d**) (248 мг, 1,190 ммоль), K_2CO_3 (500 мг, 3,62 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (**12e**) (412 мг, выход 95%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,61 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**12f**)

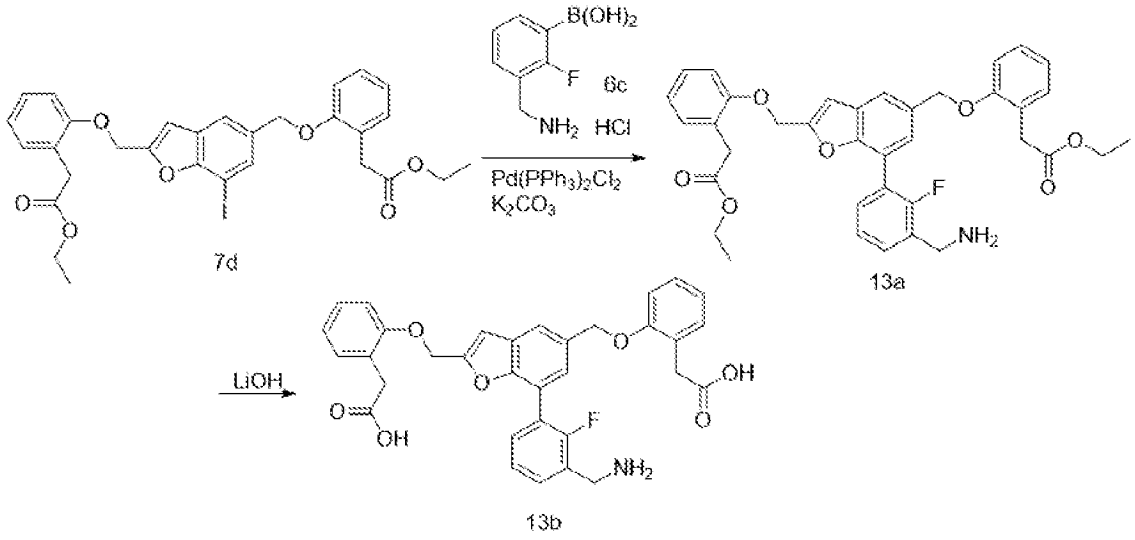
Соединение **12f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**12e**) (206 мг, 0,494 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (152 мг, 0,740 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,420 мл, 0,839 ммоль), трициклогексилфосфин (55 мг, 0,197 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (90 мг, 0,099 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после

обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (**12f**) (79 мг, выход 35%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 462,2 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**12 г**)

Соединение **12g** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**12f**) (79 мг, 0,171 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (62 мг, 1,481 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусную кислоту (**12 г**) (22 мг, выход 30%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,76 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,60 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,6 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,31; МС (ИЭР+): 434,2 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl,1,75H_2O: C, 62,27; H, 5,73; N, 2,79; найдено: C, 62,56; H, 5,84; N, 3,04.

Схема 13



Получение 2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**13b**)

Стадия-1: Получение диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**13a**)

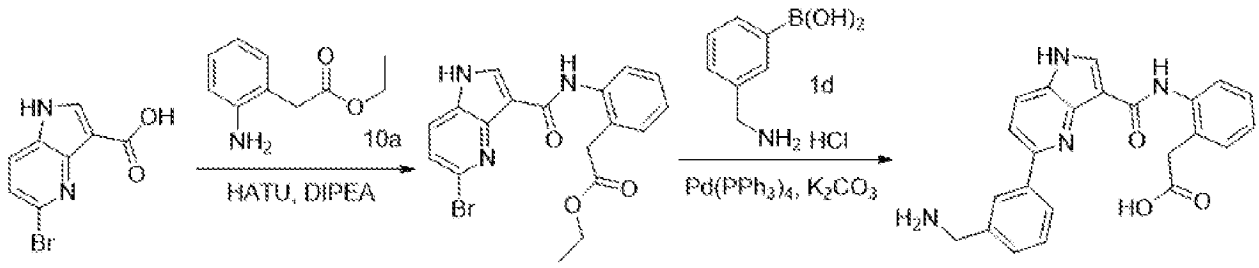
Соединение **13a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из диэтил-2,2'-((((7-иодбензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7d**) (290 мг, 0,461 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-

(аминометил)-2-фторфенилбороновую кислоту (**6c**) (171 мг, 0,831 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (48,6 мг, 0,069 ммоль), раствор K_2CO_3 (191 мг, 1,384 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетат (**13a**) (180 мг, выход 62%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 626,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**13b**)

Соединение **13b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из диэтил-2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**13a**) (180 мг, 0,288 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (155 мг, 3,69 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2,2'-((((7-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусную кислоту (**13b**) (34 мг, выход 21%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,73 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 7,79 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 5H), 7,13-7,03 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 2H), 5,26 (д, J=3,0 Гц, 4H), 4,17 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -118,59; МС (ИЭР+): 570,2 (M+1); (ИЭР-): 568,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{33}H_{28}FNO_7$.HCl,1,5H_2O: C, 62,61; H, 5,09; Cl, 5,60; N, 2,21; найдено: C, 62,57; H, 4,96; Cl, 5,80; N, 2,28.

Схема 14



14a 14b 14c

Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**14c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**14b**)

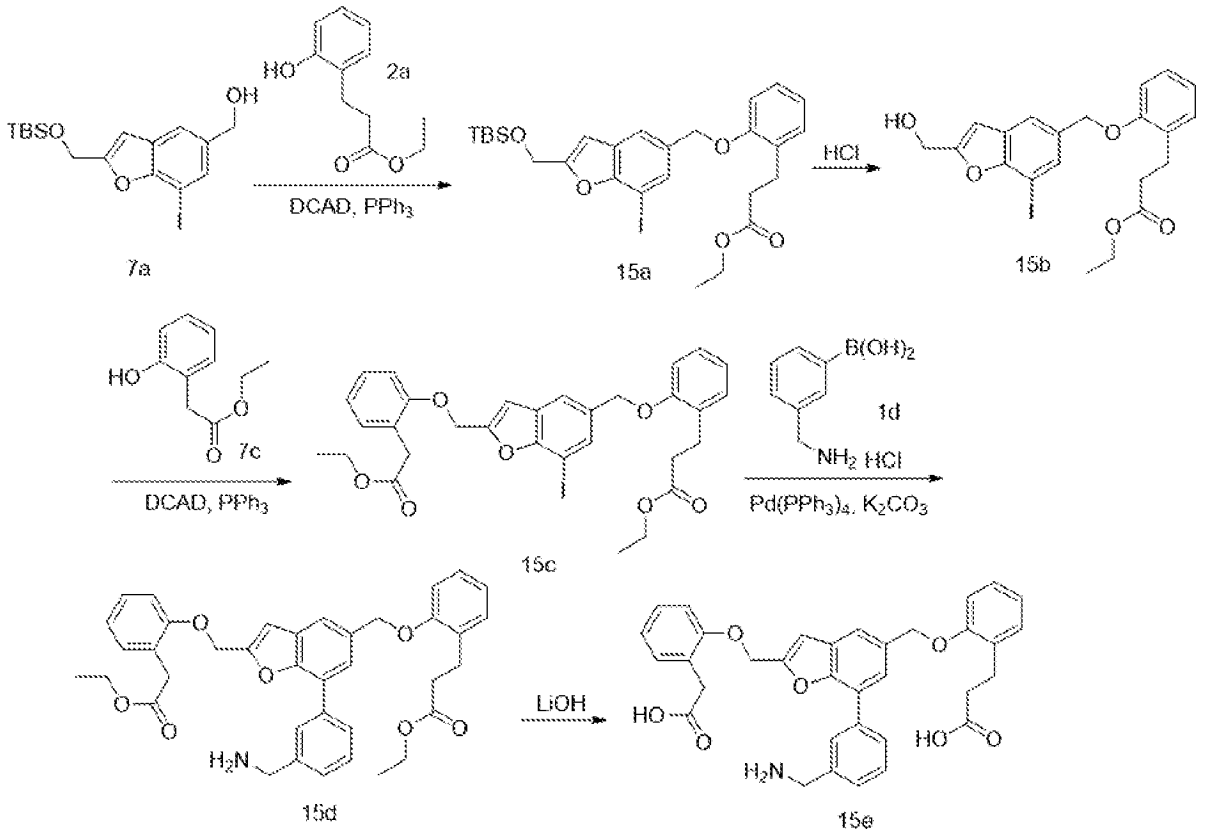
Соединение **14b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоновой кислоты (**14a**) (350 мг, 1,452 ммоль; CAS#: 1167056-46-3) в ДМФА (5 мл), используя этил-2-(2-аминофенил)ацетат (**10a**) (325 мг, 1,815 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

(DIPEA) (0,634 мл, 3,63 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (690 мг, 1,815 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-(5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетат (**14b**) (140 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 402,00 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**14c**)

Соединение **14c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-(5-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**14b**) (140 мг, 0,35 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (98 мг, 0,522 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (60,3 мг, 0,052 ммоль), раствор K_2CO_3 (120 мг, 0,870 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)уксусную кислоту (**14c**) (40 мг, выход 29%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (д, J=3,2 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 10,54 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,38 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17-8,05 (м, 2H), 7,97 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,16 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 4,13 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H); МС (ИЭР+): 401,1 (M+1); (ИЭР-): 399,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{20}N_4O_3$,2HCl,2,75H_2O: C, 52,83; H, 5,30; Cl, 13,56; N, 10,71; найдено: C, 53,03; H, 5,19; Cl, 13,21; N, 10,70.

Схема 15



Получение 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**15e**)

Стадия-1: Получение этил-3-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15a**)

Соединение **15a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**) (2 г, 4,78 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (1,379 г, 5,26 ммоль), этил-3-(2-гидроксифенил)пропаноат (**2a**) (1,021 г, 5,26 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,931 г, 5,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-3-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноат (**15a**) (1,9 г, 67%) в виде желтого масла.

Стадия-2: Получение этил-3-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15b**)

Соединение **15b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7, из этил-3-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15a**) (1,9 г, 3,20 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя 4N HCl в диоксане (3,59 мл, 14,34 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-3-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноат (**15b**) (975 мг, выход 43%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,87 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,55 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,59 (дд, J=5,9, 0,8 Гц, 2H), 4,07-3,97 (м, 2H), 2,85 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,59-2,53 (м, 2H), 1,22-1,06 (м, 3H).

Стадия-3: Получение этил-3-(2-((2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15c**)

Соединение **15c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из этил-3-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15b**) (800 мг, 1,67 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (481 мг, 1,832 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (330 мг, 1,832 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (673 мг, 1,832 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-3-(2-((2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноат (**15c**) (700 мг, выход 65%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,29-7,14 (м, 6H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,07-3,96 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 2,87 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,57 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,22-1,10 (м, 6H).

Стадия-4: Получение этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15d**)

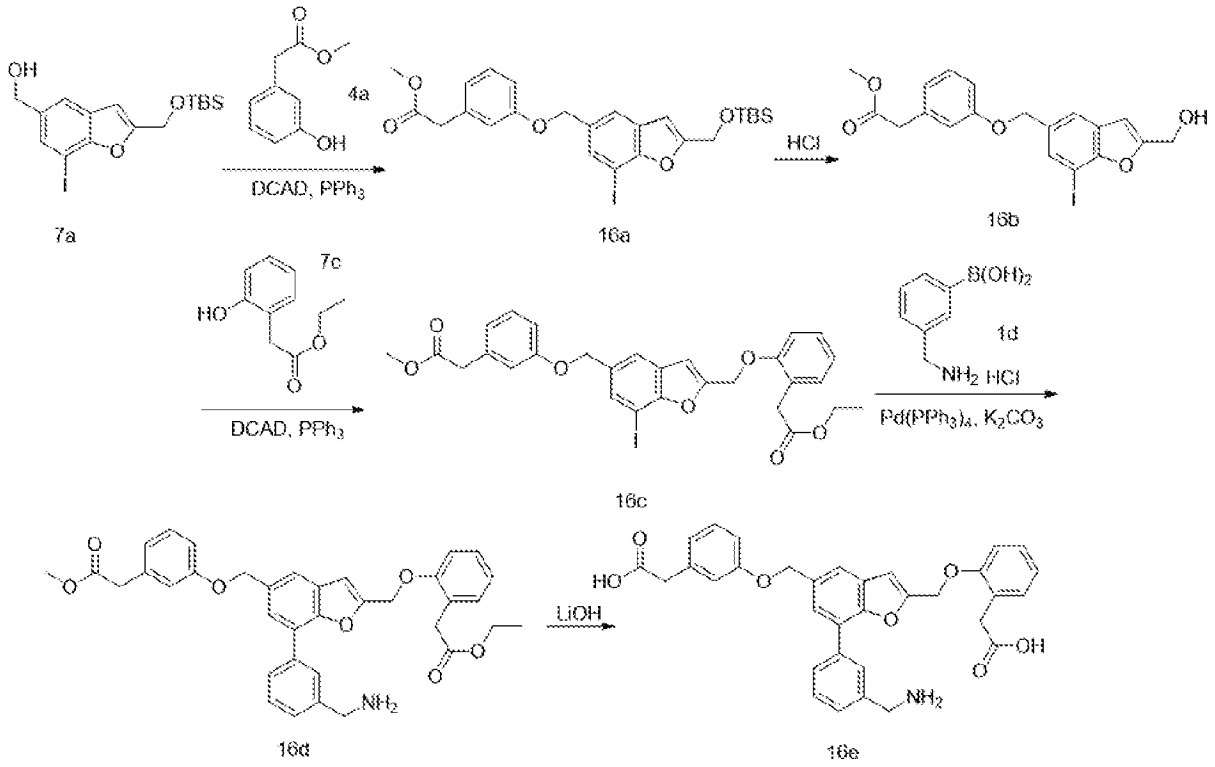
Соединение **15d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-3-(2-((2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15c**) (400 мг, 0,623 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (175 мг, 0,934 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (108 мг, 0,093 ммоль), раствор K_2CO_3 (215 мг, 1,556 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноат (**15d**) (241 мг, 62% выход) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,2 (М+1); (ИЭР-): 620,2 (М-1).

Стадия-5: Получение 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**15e**)

Соединение **15e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропаноата (**15d**) (241 мг, 0,388 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (131 мг, 3,11 ммоль) в

воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)пропановую кислоту (**15e**) (120 мг, выход 34%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,86 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94-7,87 (м, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,29-7,15 (м, 5H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,85 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{34}H_{31}NO_7$.HCl.H_2O: C, 65,86; H, 5,53; Cl, 5,72; N, 2,26; найдено: C, 65,84; H, 5,61; Cl, 5,99; N, 2,39.

Схема 16



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**16e**)

Стадия-1: Получение метил-2-(3-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**16a**)

Соединение **16a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**) (2 г, 4,78 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя метил-2-(3-гидроксифенил)ацетат (**4a**) (0,874 г, 5,26 ммоль), трифенилфосфин (1,379 г, 5,26 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,931 г, 5,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 90 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40g), элюируя EtOAc

в гексане от 0-50%] метил-2-(3-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**16a**) (1,61 г, выход 59%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,24 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,95-6,89 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия-2: Получение метил-2-(3-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**16b**)

Соединение **16b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7, из метил-2-(3-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**16a**) (1,61 г, 2,84 ммоль, выход 59%) в ДХМ (20 мл), используя 4N HCl в диоксане (3,59 мл, 14,34 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] метил-2-(3-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**16b**) (1,05 г, выход 49%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 3H), 6,85 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,63-4,55 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-иод-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**16c**)

Соединение **16c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из метил-2-(3-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**16b**) в ДХМ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (373 мг, 2,067 ммоль), трифенилфосфин (542 мг, 2,067 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (759 мг, 2,067 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-иод-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**16c**) (540 мг, выход 47%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 4H), 7,15 (с, 1H), 6,99-6,91 (м, 3H), 6,85 (дт, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,61 (д, J=1,6 Гц, 4H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**16d**)

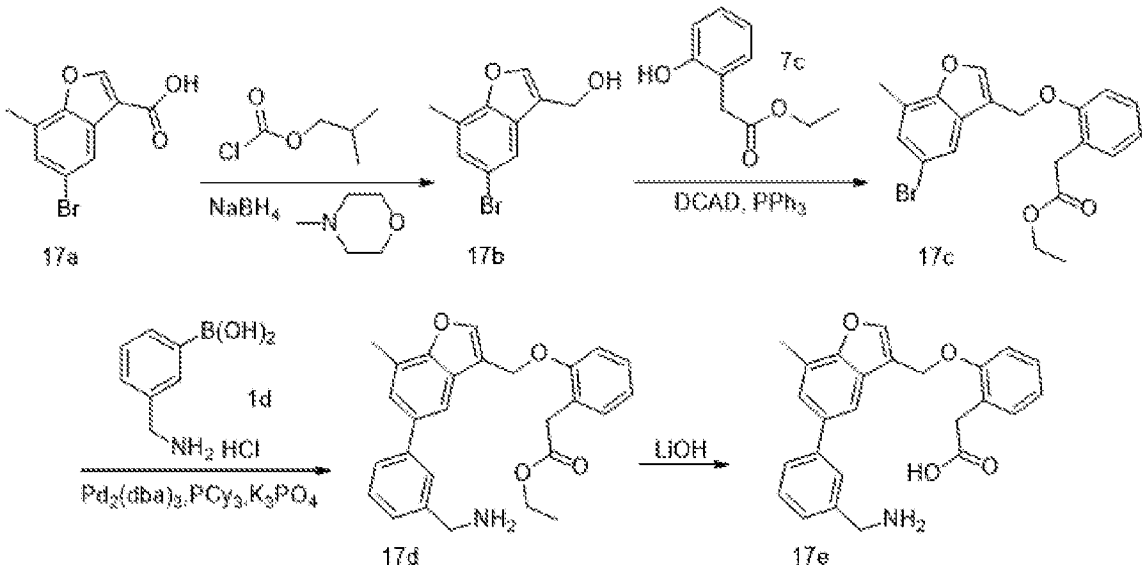
Соединение **16d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-иод-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**16c**) (400 мг, 0,651 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (183 мг, 0,977 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (113 мг, 0,098 ммоль), раствор K_2CO_3 (225 мг, 1,628 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**16d**) (223 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 4H), 7,08 (с, 1H), 6,99-6,93 (м, 3H), 6,87-6,82 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,60 (с, 5H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**16e**)

Соединение **16e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**16d**) (223 мг, 0,376 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (137 мг, 3,26 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**16e**) (120 мг, выход 58%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,30-7,18 (м, 4H), 7,10 (с, 1H), 7,01-6,90 (м, 3H), 6,85 (дт, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{33}H_{29}NO_7$.HCl.H_2O: C, 65,40; H, 5,32; Cl, 5,85; N, 2,31; найдено: C, 65,50; H, 5,51; Cl, 6,17; N, 2,43.

Схема 17



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**17e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**17b**)

Соединение **17b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-7-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**17a**) (750 мг, 2,94 ммоль; CAS#: 1492450-22-2) в ТГФ (20 мл), используя N-метилморфолин (0,388 мл, 3,53 ммоль), изобутил-хлорформиат (0,463 мл, 3,53 ммоль), раствор $NaBH_4$ (334 мг, 8,82 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанол (**17b**) (602 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,19 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**17c**)

Соединение **17c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**17b**) (286 мг, 1,186 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (235 мг, 1,305 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (342 мг, 1,305 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (479 мг, 1,305 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**17c**) (242 мг, выход 51%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=9,0, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=8,1, 1,4 Гц, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=0,9 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР-): 401,10 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**17d**)

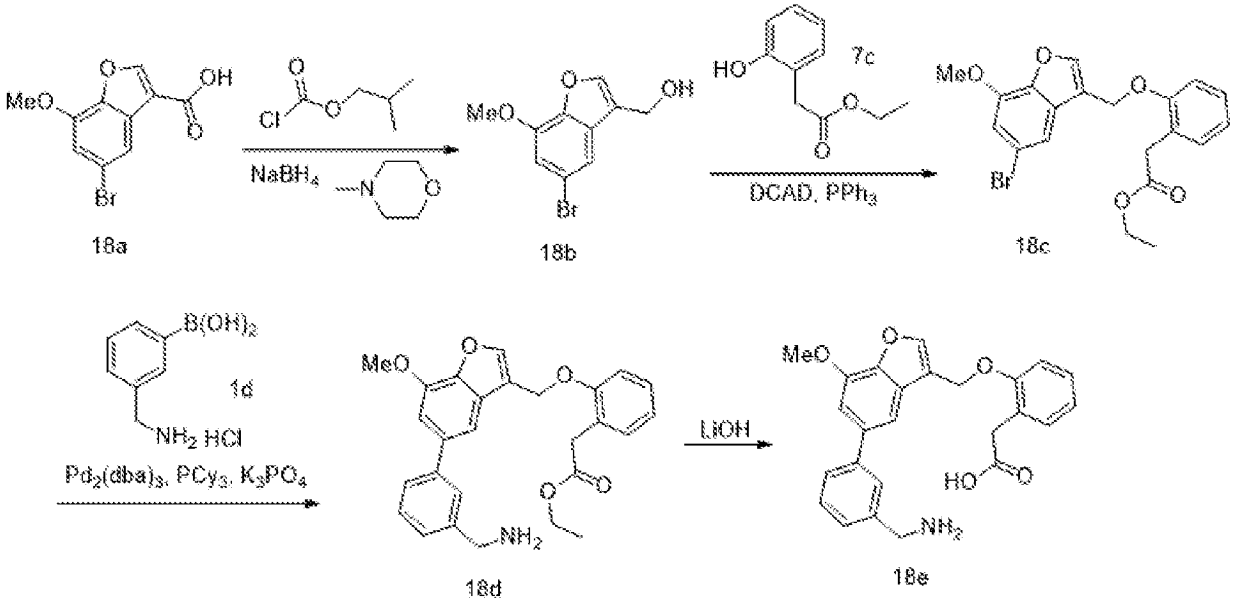
Соединение **17d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**17c**) 260 мг, 0,645 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (181 мг, 0,967 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,548 мл, 1,096 ммоль), трициклогексилфосфин (54,2 мг, 0,193 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,0 мг, 0,064 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**17d**) (86 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**17e**)

Соединение **17e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**17d**) (86 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор

гидрата гидроксида лития (81 мг, 1,934 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (35 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**17e**) (27 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,73 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,55 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl.H_2O: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; найдено: C, 65,70; H, 5,65; Cl, 7,82; N, 3,16.

Схема 18



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**18e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**)

Соединение **18b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты (**18a**) (880 мг, 3,25 ммоль; CAS#: 1875597-44-6) в ТГФ (20 мл), используя N-метилморфолин (0,428 мл, 3,90 ммоль), изобутил-хлорформиат (0,512 мл, 3,90 ммоль), раствор $NaBH_4$ (368 мг, 9,74 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанол (**18b**) (458 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,20 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**18c**)

Соединение **18c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3

Схемы 7, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**) (600 мг, 2,334 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (463 мг, 2,57 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (673 мг, 2,57 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (943 мг, 2,57 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**18c**) (800 мг, выход 82%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,16 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,28-5,14 (м, 2H), 3,97 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,94 (к, J=2,9 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

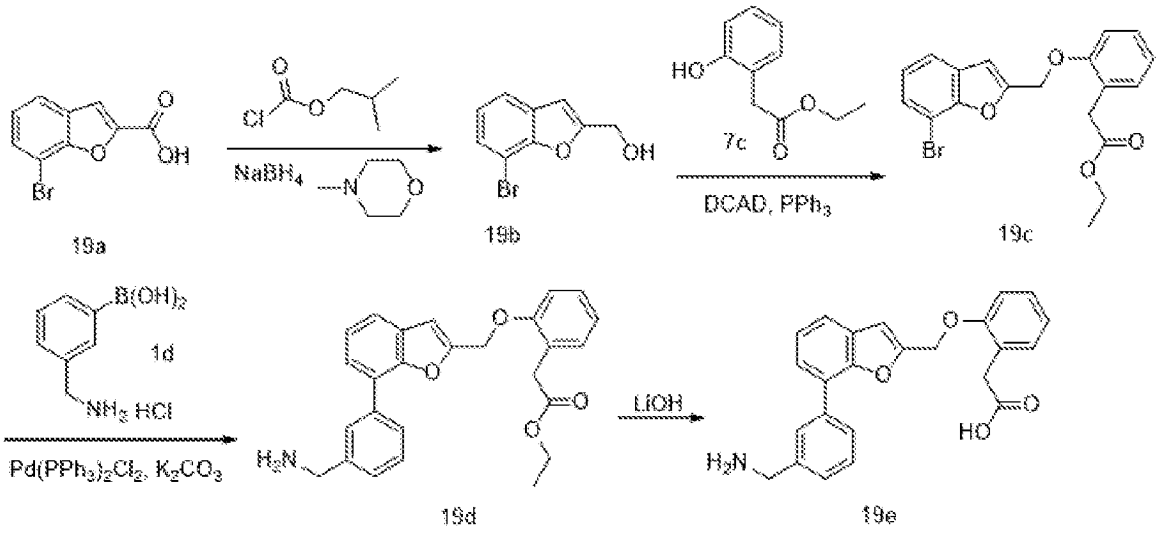
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**18d**)

Соединение **18d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**18c**) (369 мг, 0,880 ммоль), 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорида (**1d**) (247 мг, 1,320 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 2М раствор K_3PO_4 (0,748 мл, 1,496 ммоль), трициклогексилфосфин (74 мг, 0,264 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (81 мг, 0,088 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**18d**) (122 мг, выход 31%); МС (ИЭР+): 446,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**18e**)

Соединение **18e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**18d**) (122 мг, 0,274 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (111 мг, 2,64 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**18e**) (41 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 2H), 7,36-7,15 (м, 4H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.H_2O: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; найдено: C, 63,40; H, 5,59; Cl, 7,67; N, 3,07.

Схема 19



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**19e**)

Стадия-1: Получение (7-бромбензофуран-2-ил)метанола (**19b**)

Соединение **19b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 8, из 7-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты (**19a**) (3,5 г, 14,52 ммоль; CAS#: 550998-59-9) в ТГФ (50 мл), используя N-метилморфолин (1,916 мл, 17,42 ммоль), изобутил-хлорформиат (2,288 мл, 17,42 ммоль), раствор $NaBH_4$ (1,648 г, 43,6 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] (7-бромбензофуран-2-ил)метанол (**19b**) (2,2 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (дд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,57 (т, J=5,9 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 4,61 (дд, J=5,9, 0,8 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**19c**)

Соединение **19c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромбензофуран-2-ил)метанола (**19b**) (2 г, 9,69 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (1,746 г, 9,69 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (2,54 г, 9,69 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (3,56 г, 9,69 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**19c**) (1,8 г, выход 53%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 4H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 410,9 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-

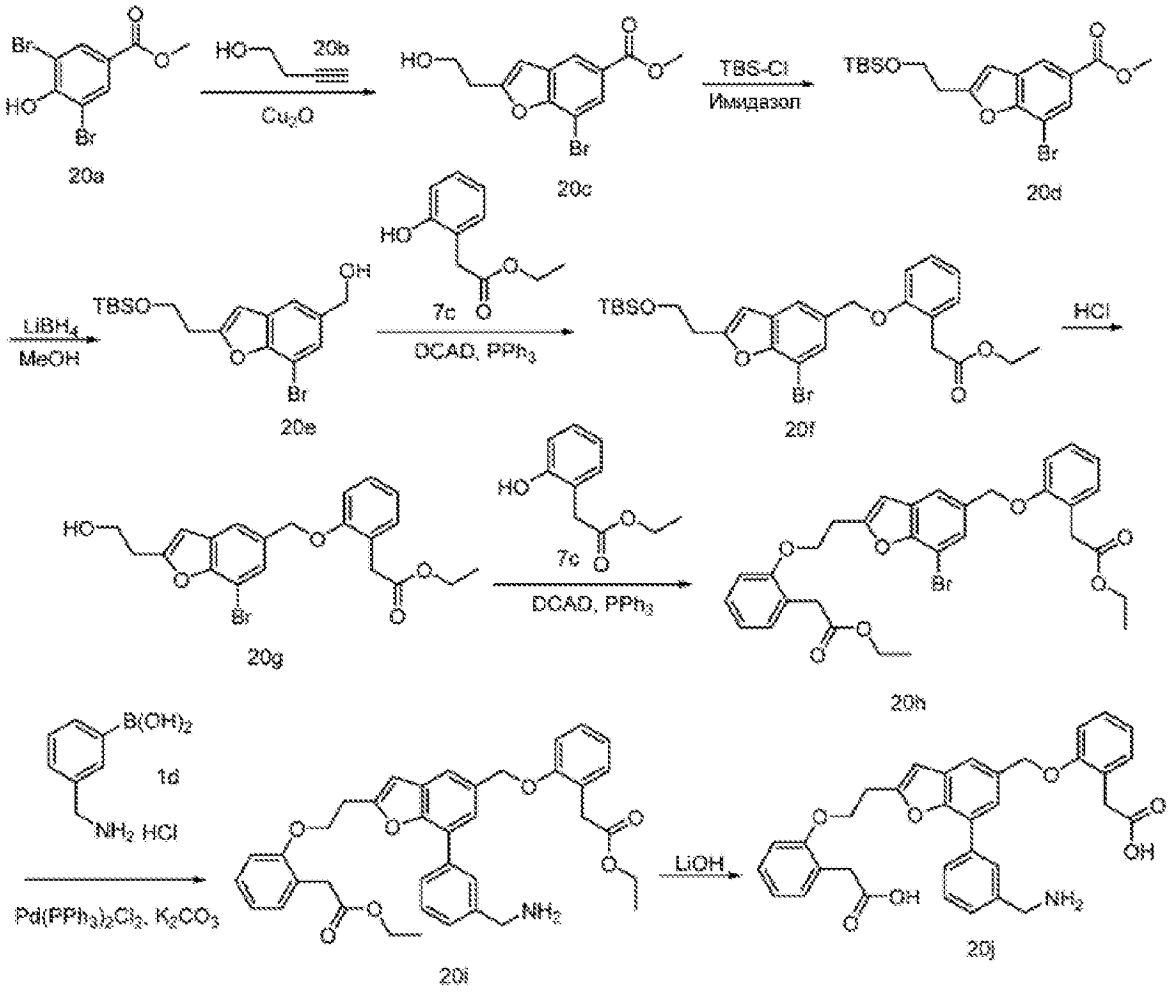
ил)метокси)фенил)ацетата (**19d**)

Соединение **19d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**19c**) (465 мг, 1,195 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (403 мг, 2,150 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (126 мг, 0,179 ммоль) и раствор K_2CO_3 (495 мг, 3,58 ммоль) в воде (3 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**19d**) (212 мг, выход 43%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 416,1 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**19e**)

Соединение **19e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**19d**) (212 мг, 0,510 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (201 мг, 4,78 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**19e**) (103 мг, выход 22%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (с, 1H), 7,92 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); (ИЭР-): 386,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 66,59; H, 5,36; Cl, 8,19; N, 3,24; найдено: C, 66,30; H, 5,54; Cl, 8,12; N, 3,27.

Схема 20



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(карбоксиметил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**20j**)

Стадия-1: Получение метил-7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (**20c**)

Соединение **20c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 3, из метил-3,5-дибром-4-гидроксибензоата (**20a**) (15 г, 48,4 ммоль; CAS # 41727-47-3) в пиридине (500 мл), используя бут-3-ин-1-ол (**20b**) (3,39 г, 48,4 ммоль), оксид меди (I) (3,46 г, 24,20 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 3 ч. Это приводило к получению после обработки и очистки посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 80%] метил-7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (**20c**) (8,1 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 4,95-4,82 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 3,88 (с, 3H), 3,78 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,99 (тд, J=6,4, 1,0 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение метил-7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (**20d**)

К раствору метил-7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-карбоксилата (**20c**) (6 г,

20,06 ммоль) и имидазола (1,366 г, 20,06 ммоль) в безводном ДХМ (120 мл) добавляли TBS-Cl (3,02 г, 20,06 ммоль) при 0° С. Смесь перемешивали при 0° С в течение 2 ч и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, экстрагировали ДХМ (2х). Органические слои объединяли промывали водой, солевым раствором, сушили фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке [силикагель (80 г), элюировали EtOAc в гексане от 0% до 50%] с получением метил 7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (**20d**) (7,5 г, 90% выход) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 3,94 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,02 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,78 (с, 9H), -0,05 (с, 6H).

Стадия-3: Получение (7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанола (**20e**)

Соединение **20e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 7, из метил-7-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-карбоксилата (**20d**) (7,32 г, 17,71 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78 °С, используя $LiBH_4$ (3М в ТГФ) (17,71 мл, 53,1 ммоль), МеОН (2,149 мл, 53,1 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] (7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанол (**20e**) (6,36 г, выход 93%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,49-7,45 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,29 (т, J=5,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 4,54 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,94 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,1 Гц, 2H), 0,79 (с, 9H), -0,04 (с, 6H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20f**)

Соединение **20f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метанола (**20e**) (6,11 г, 15,85 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (2,86 г, 15,85 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя трифенилфосфин (4,16 г, 15,85 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (5,82 г, 15,85 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-20%] этил-2-(2-((7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**20f**) (6,5 г, выход 75%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,12-3,90 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,03 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,83 (д, J=0,9 Гц, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20g**)

Соединение **20g** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((7-бром-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20f**) (2,3 г, 4,20 ммоль), используя 4N HCl в диоксане (1,05 мл, 4,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**20g**) (1,7 г, выход 93%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 455,00 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((7-бром-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20h**)

Соединение **20h** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из этил-2-(2-((7-бром-2-(2-гидроксиэтил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20g**) (1,33 г, 3,07 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (0,608 г, 3,38 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (0,886 г, 3,38 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,240 г, 3,38 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**20h**) (800 мг, выход 82%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 595,2 (M+1).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20i**)

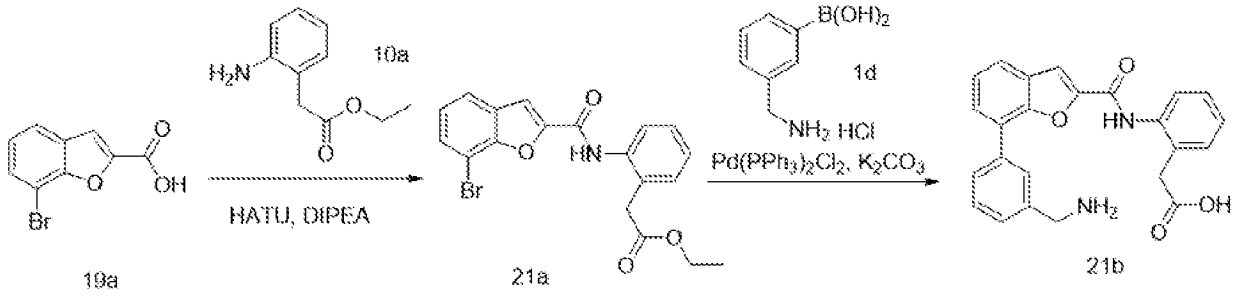
Соединение **20i** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**20h**) (150 мг, 0,233 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (79 мг, 0,420 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (25 мг, 0,035 ммоль) раствор K_2CO_3 (97 мг, 0,700 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с получением этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20i**) (101 мг, выход 70%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1); (ИЭР-): 656,8 (M+Cl).

Стадия-7: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(карбоксиметил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**20j**)

Соединение **20j** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**20i**) (101 мг, 0,162 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (49 мг, 1,167 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18

колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-(2-(карбоксиметил)фенокси)этил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**20j**) (45 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (с, 1H), 7,94 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 3H), 7,27-7,14 (м, 4H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,35 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{34}H_{31}NO_7$,1,05HCl.H_2O: C, 65,66; H, 5,52; Cl, 5,99; N, 2,25; найдено: C, 65,56; H, 5,61; Cl, 6,06; N, 2,30.

Схема 21



Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**21b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(7-бромбензофуран-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (**21a**)

Соединение **21a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 10, из

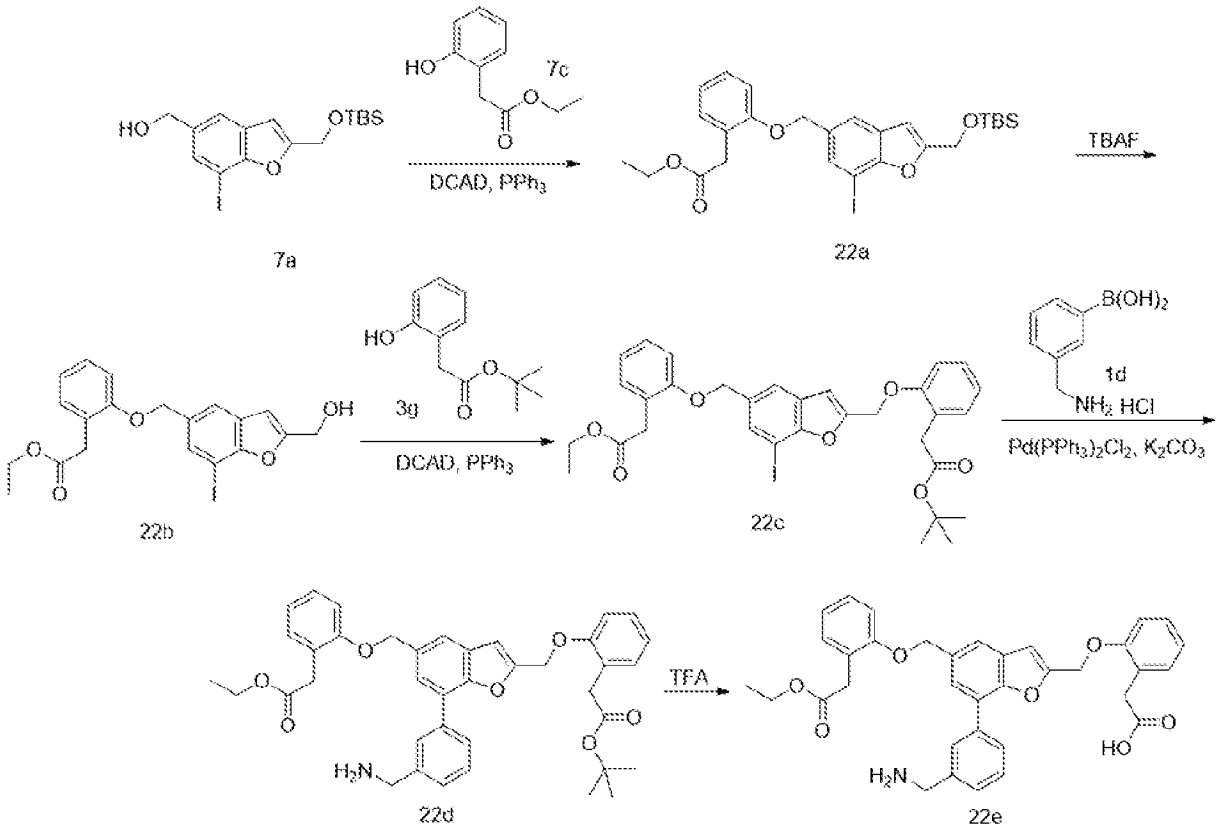
7-бромбензофуран-2-карбоновой кислоты (**19a**) (750 мг, 3,11 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя этил-2-(2-аминофенил)ацетат (**10a**) (725 мг, 4,05 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (1,359 мл, 7,78 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (1420 мг, 3,73 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г) элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-(7-бромбензофуран-2-карбоксамидо)фенил)ацетат (**21a**) (1,01 г, выход 81%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 424,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**21b**)

Соединение **21b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-(7-бромбензофуран-2-карбоксамидо)фенил)ацетата (**21a**) (450 мг, 1,119 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (377 мг, 2,014 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (118 мг, 0,168 ммоль) и раствор K_2CO_3 (464 мг, 3,36 ммоль) в воде (3 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г),

элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] 2-(2-(7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-карбоксамидо)фенил)уксусная кислота (**21b**) (95 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,51 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,77 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,24 (тд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 4,23-4,09 (м, 2H), 3,73 (с, 2H); МС (ИЭР+): 401,1 (M+1); (ИЭР-); 399,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{20}N_2O_4$.HCl,0,75H_2O: C, 64,00; H, 5,04; Cl, 7,87; N, 6,22; найдено: C, 64,06; H, 4,98; Cl, 7,66; N, 6,13.

Схема 22



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**22a**)

Соединение **22a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**) (49 г, 117 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (27,4 г, 152 ммоль) в ДХМ (450 мл), используя трифенилфосфин (39,9 г, 152 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (55,9 г, 152 ммоль) в ДХМ (300 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (330 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-8%] этил-2-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-

иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**22a**) (44,7 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,71 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,07 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодобензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**22b**)

Соединение **22b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 3, из этил-2-(2-((2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**22a**) (12 г, 20,67 ммоль) в ТГФ (180 мл), используя TBAF (6,76 г, 25,8 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (220 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-45%] этил-2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**22b**) (8,78 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 5,57-5,50 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 5,14 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 489,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**22c**)

Соединение **22c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из этил-2-(2-((2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**22b**) (1 г, 2,145 ммоль), *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**3g**) ((0,491 г, 2,359 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (0,619 г, 2,359 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (0,866 г, 2,359 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**22c**) (650 мг, выход 46%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 5H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,28 (с, 9H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**22d**)

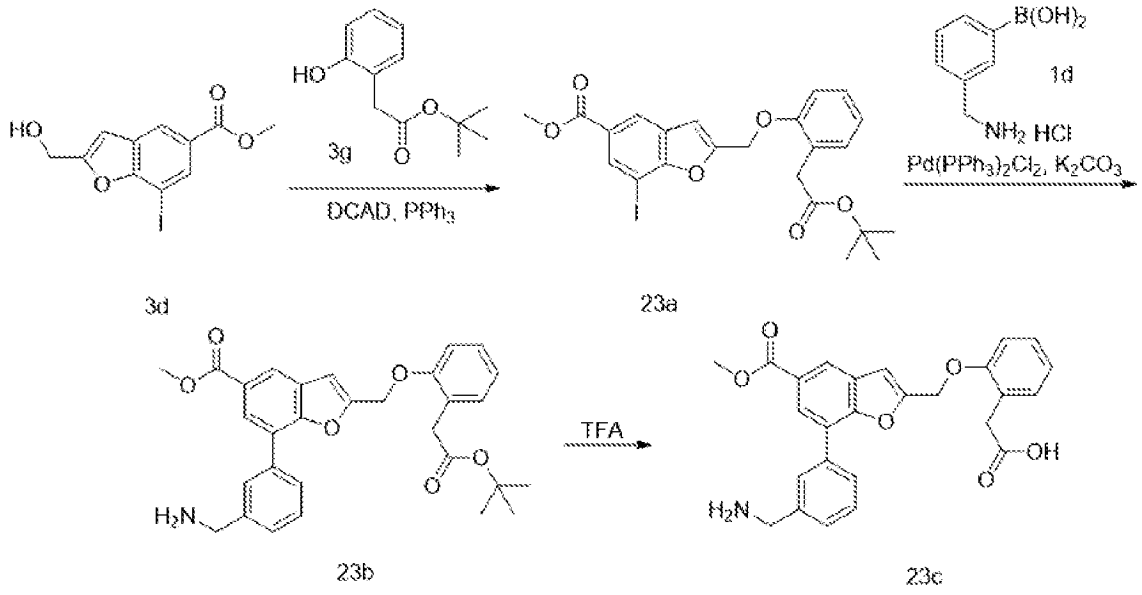
Соединение **22d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**22c**) (995 мг, 1,516 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (511 мг, 2,73 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (160 мг, 0,227 ммоль), раствор K_2CO_3 (628 мг, 4,55 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после

обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**22d**) (820 мг, выход 85%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 5H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97-6,85 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,96-3,87 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,22 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 636,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22e**)

Соединение **22e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**22d**) (220 мг, 0,346 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,533 мл, 6,92 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22e**) (21 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,29-7,19 (м, 5H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,98-6,87 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема 23



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(метоксикарбонил)бензофуран-2-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23c**)

Стадия-1: Получение метил-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**23a**)

Соединение **23a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из метил-2-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**3d**) (670 мг, 2,018 ммоль), *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**3g**) (462 мг, 2,219 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (582 мг, 2,219 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (815 мг, 2,219 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] метил-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилат (**23a**) (400 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 1,27 (с, 9H).

Стадия-2: Получение метил-7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоксилата (**23b**)

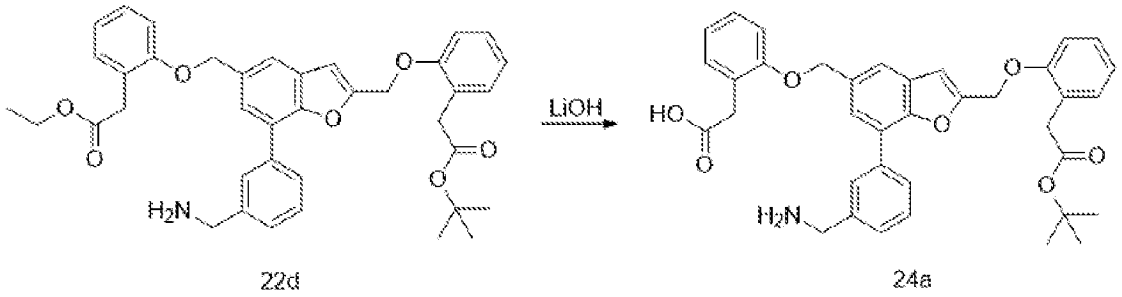
Соединение **23b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из метил-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**23a**) (200 мг, 0,383 ммоль), 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорида (**1d**) (129 мг, 0,689 ммоль) в диоксане (10 мл), используя бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (40,3 мг, 0,057 ммоль), раствор K_2CO_3 (159 мг, 1,149 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] метил-7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоксилат (**23b**) (160 мг, 0,319 ммоль, выход 83%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 502,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(метоксикарбонил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23c**)

Соединение **23c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из метил-7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоксилата (**23b**) (160 мг, 0,319 ммоль) в ДХМ (3 мл), используя ТФУ (0,12 мл, 1,532 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(метоксикарбонил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23c**) (41 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,63 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,32 (с, J=1,5 Гц, 1H), 8,15 (с, J=1,4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 4H), 6,95 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 446,1 (M+1); (ИЭР-):

444,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{23}NO_6$.HCl,1,25H_2O: C, 61,91; H, 5,30; Cl, 7,03; N, 2,78; найдено: C, 61,81; H, 5,26; Cl, 7,13; N, 2,90.

Схема 24

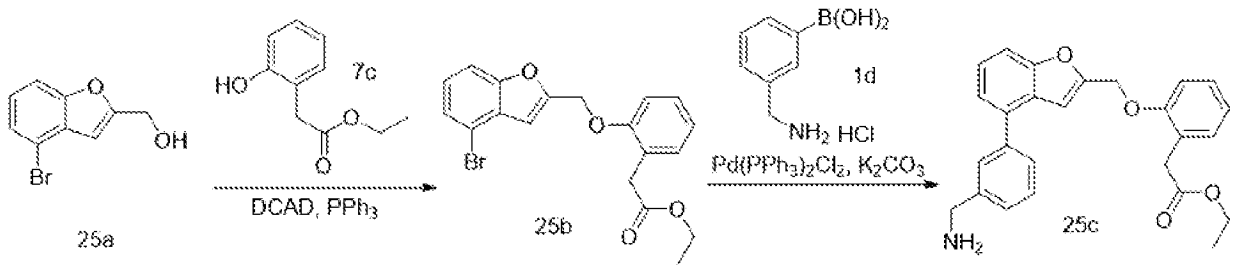


22d 24a

Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**24a**)

Соединение **24a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**22d**) (210 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (7,91 мг, 0,33 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**24a**) (41 мг, 0,067 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,43 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,28-7,19 (м, 4H), 7,09 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,99-6,86 (м, 2H), 5,32 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,22 (с, 9H); МС (ИЭР+): 608,3 (M+1); (ИЭР-): 606,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{37}H_{37}NO_7$.HCl,0,25H_2O: C, 68,51; H, 5,98; Cl, 5,47; N, 2,16; найдено: C, 68,59; H, 5,92; Cl, 5,11; N, 2,09.

Схема 25



25a 25b 25c

Получение этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((4-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25b**)

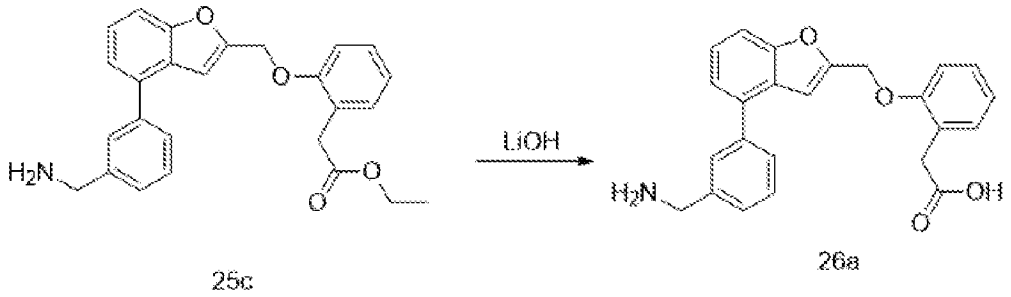
Соединение **25b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (4-бромбензофуран-2-ил)метанола (**25a**) (1,5 г, 6,61 ммоль; CAS # 177735-23-

8), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (1,190 г, 6,61 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (1,906 г, 7,27 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (2,67 г, 7,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((4-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**25b**) (1,5 г, выход 58%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,33-7,16 (м, 4H), 7,00-6,91 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25c**)

Соединение **25c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((4-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25b**) (1,5 г, 3,85 ммоль), 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорида (**1d**) (1,30 г, 6,94 ммоль), в диоксане (20 мл), используя бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,541 г, 0,771 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,598 г, 11,56 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазовой колоночной хроматографией [C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25c**) (502 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,81 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,19-4,07 (м, 2H), 3,97 (к, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,02 (т, J=7,1, 1,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 416,2 (M+1); (ИЭР-): 414,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 67,75; H, 5,90; Cl, 7,69; N, 3,04; найдено: C, 67,77; H, 5,72; Cl, 7,58; N, 3,09.

Схема 26



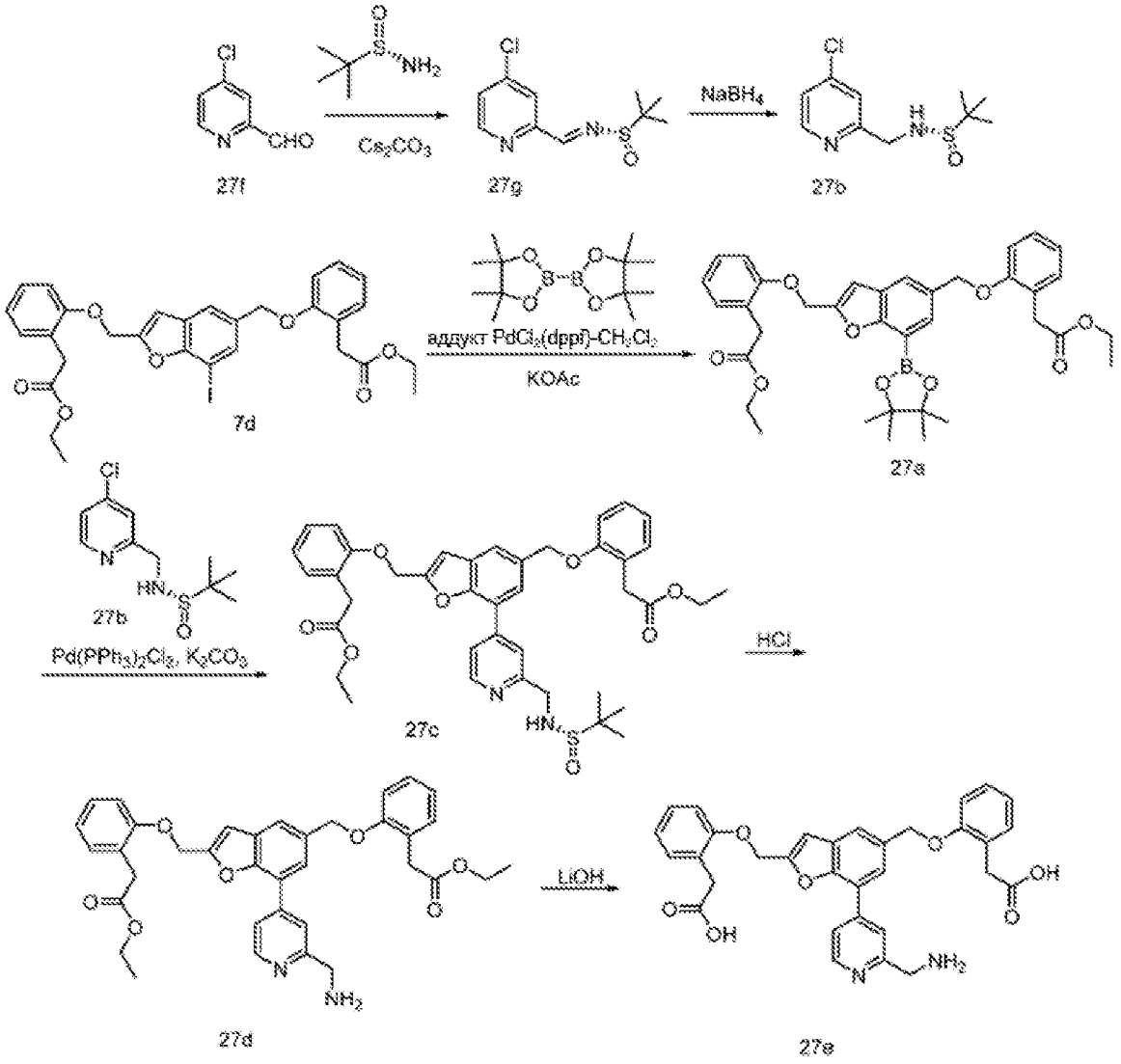
25c 26a

Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**26a**)

Соединение **26a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**25c**) (442 мг, 1,064 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития

(0,323 г, 7,71 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**26a**) (404 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,63 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,83 (с, 1H), 7,71-7,60 (м, 2H), 7,57 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,28-7,16 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+) 388,1 (M+1); (ИЭР-) 386,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$.HCl: C, 68,00; H, 5,23; Cl, 8,36; N, 3,30; найдено: C, 68,02; H, 5,28; Cl, 8,20; N, 3,31.

Схема 27



Получение 2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**27e**)

Стадия-1: Получение N-((4-хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27g**)

К раствору 4-хлорпиколинальдегида (**27f**) (15 г, 106 ммоль) и Cs_2CO_3 (51,8 г, 159

ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14,77 г, 122 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором (3×200 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-((4-хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27g**) (25,9 г, выход 100%), который использовали в таком виде на следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (дд, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,13 (дд, J=2,1, 0,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=5,3, 2,1 Гц, 1H), 1,22 (с, 9H).

Стадия-2: Получение (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27b**)

К раствору N-((4-хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27g**) (18,5 г, 76 ммоль) в метаноле (300 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (2,86 г, 76 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили ацетоном (20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и насыщали водн. NH_4Cl. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (120 г), элюируя смесью 9:1 этилацетата и метанола в смеси гексанов] с получением (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27b**) (15,7 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (дд, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=2,1, 0,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 5,97 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=6,3, 3,3 Гц, 2H), 1,16 (с, 9H); Оптическое вращение $[\alpha]_{D=}$+45,4 (0,81, MeOH)

Стадия-3: Получение диэтил-2,2'-((((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27a**)

К дегазированному раствору диэтил-2,2'-((((7-иодбензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**7d**) (1,5 г, 2,387 ммоль), бис(пинаколато)дибора (BisPin) (1,515 г, 5,97 ммоль) и ацетата калия (0,703 г, 7,16 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,390 г, 0,477 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, заполняли аргоном и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (100 мл), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] с получением диэтил-2,2'-((((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27a**) (1,3 г, выход 87%) в виде коричневого масла; МС (ИЭР+): 651,1 (M+Na).

Стадия-4: Получение диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27c**)

Соединение **27c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из диэтил-2,2'-((((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27a**) (500 мг, 0,796 ммоль),

(+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27b**) (294 мг, 1,193 ммоль) в диоксане (10 мл), используя бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (84 мг, 0,119 ммоль), раствор K_2CO_3 (330 мг, 2,387 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 12 ч Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя метанолом в ДХМ от 0-5%] диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетат (**27c**) (142 мг, выход 25%) в виде смолистого твердого вещества; МС (ИЭР+): 713,3 (М+1).

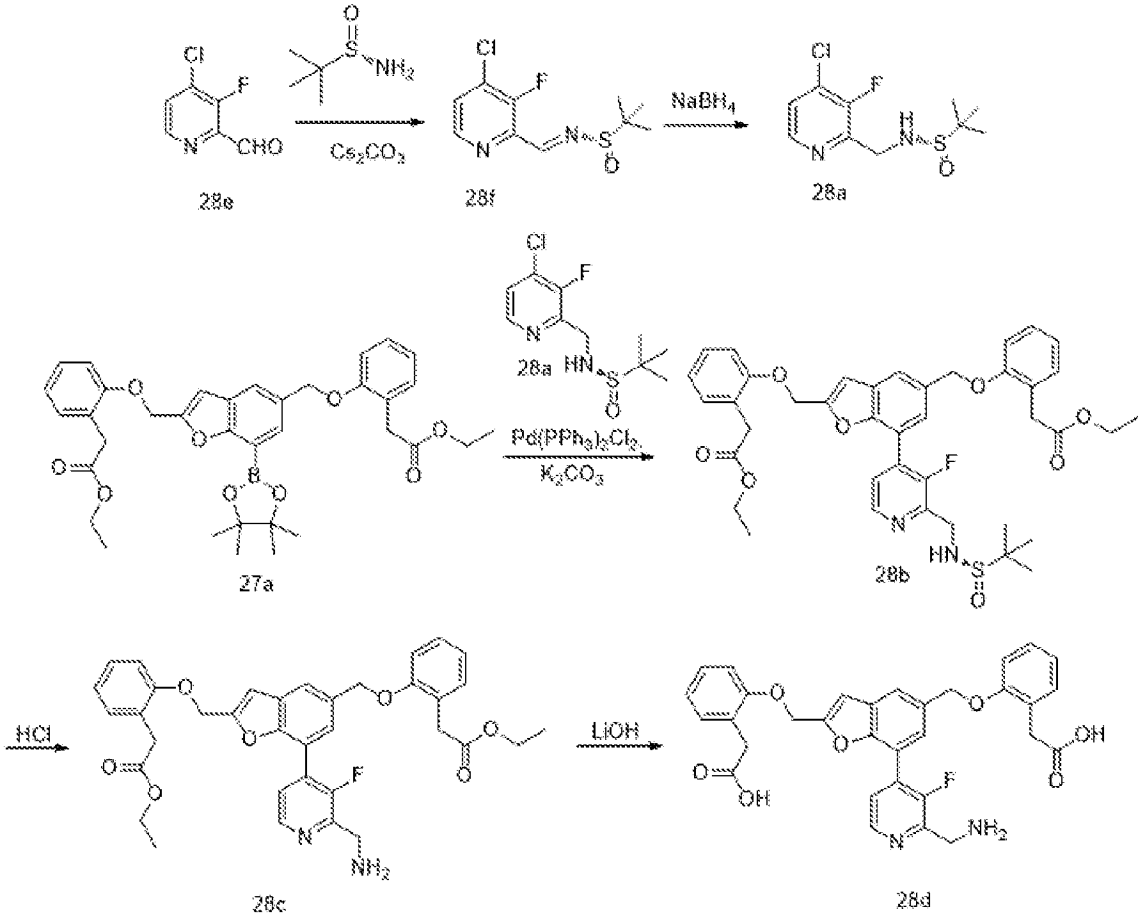
Стадия-5: Получение диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27d**)

Соединение **27d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7 из диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27c**) (142 мг, 0,199 ммоль) в ДХМ/ТГФ (100 мл; 1:1), используя HCl (4N в диоксане, 0,398 мл, 1,591 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил-диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27d**) (89 мг, выход 18%); МС (ИЭР+): 609,3 (М+1).

Стадия-6. Получение 2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**27e**)

Соединение **27e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27d**) (89 мг, 0,146 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (31 мг, 0,731 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2,2'-((((7-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусную кислоту (**27e**) (29 мг, выход 36%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,59 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,24 (дд, J=7,6, 5,7 Гц, 5H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,93 (дт, J=14,4, 7,3 Гц, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,32 (с, J=5,5 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 553,2 (М+1); (ИЭР-): 551,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{32}H_{28}N_2O_7$,1,5HCl,1,25H_2O: C, 61,03; H, 5,12; Cl, 8,44; N, 4,45; найдено: C, 60,85; H, 5,29; Cl, 8,64; N, 4,44.

Схема 28



Получение 2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**28d**)

Стадия-1: Получение (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28f**)

К раствору 4-хлор-3-фторпиколинальдегида (**28e**) (6,73 г, 42,2 ммоль; CAS# 1260878-78-1) и Cs_2CO_3 (27,5 г, 84 ммоль) в ДХМ (350 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (5,88 г, 48,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором (3×200 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28f**) (11,08 г, выход 100%), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,97 (дд, J=5,6, 5,0 Гц, 1H), 1,21 (с, 9H).

Стадия-2: Получение (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28a**)

К раствору (S)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28f**) (11,08 г, 42,2 ммоль) в метаноле (211 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (1,595 г, 42,2 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили ацетоном (20 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc и насыщали

водн. NH_4Cl. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (120 г), элюировали 9:1 смесью этилацетата и метанола в смеси гексанов] с получением (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28a**) (9,34 г, выход 84%) в виде густого прозрачного сиропа; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-$_d$6) δ 8,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 5,86 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 2H), 1,09 (с, 9H); оптическое вращение [α]D=+53,88 (c=0,49, MeOH).

Стадия-3: Получение диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**28b**)

Соединение **28b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из диэтил-2,2'-((((7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**27a**) (800 мг, 1,273 ммоль), (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**28a**) (505 мг, 1,909 ммоль) в диоксане (10 мл), используя бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (134 мг, 0,191 ммоль), раствор K_2CO_3 (528 мг, 3,82 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя метанол в ДХМ от 0-5%] диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетат (**28b**) (136 мг, выход 15%) в виде коричневого смолистого твердого вещества; МС (ИЭР+): 731,2 (M+1).

Стадия-2: Получение диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**28c**)

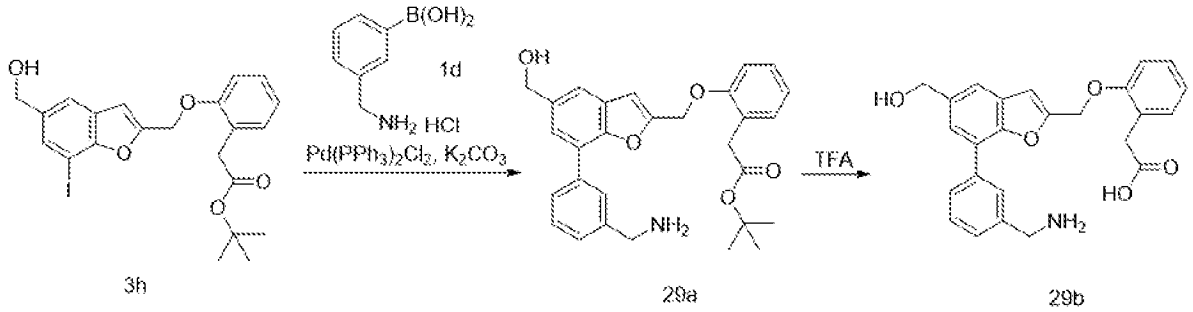
Соединение **28c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7, из диэтил-2,2'-((((7-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**28b**) (136 мг, 0,186 ммоль) в ДХМ/ТГФ (100 мл; 1:1), используя HCl (4N в диоксане, 0,636 мл, 2,55 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетат (**28c**) (66 мг, выход 8%); МС (ИЭР+): 627 (M+1).

Стадия-3: Получение 2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**28d**)

Соединение **28d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из диэтил-2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диацетата (**28c**) (66 мг, 0,105 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (22 мг, 0,527 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки

и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2,2'-((((7-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-2,5-диил)бис(метилен))бис(окси))бис(2,1-фенилен))диуксусной кислоты (**28d**) (30 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69-8,55 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 7,89 (с, 1H), 7,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,29-7,15 (м, 5H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,98-6,87 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,36 (м, J=5,7 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -128,57; МС (ИЭР+): 571,2 (M+1); (ИЭР-): 569,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{32}H_{27}FN_2O_7$,1,35HCl.H_2O: C, 60,26; H, 4,80; Cl, 7,50; N, 4,39; найдено: C, 59,93; H, 4,76; Cl, 7,48; N, 4,41.

Схема 29



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29b**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**29a**)

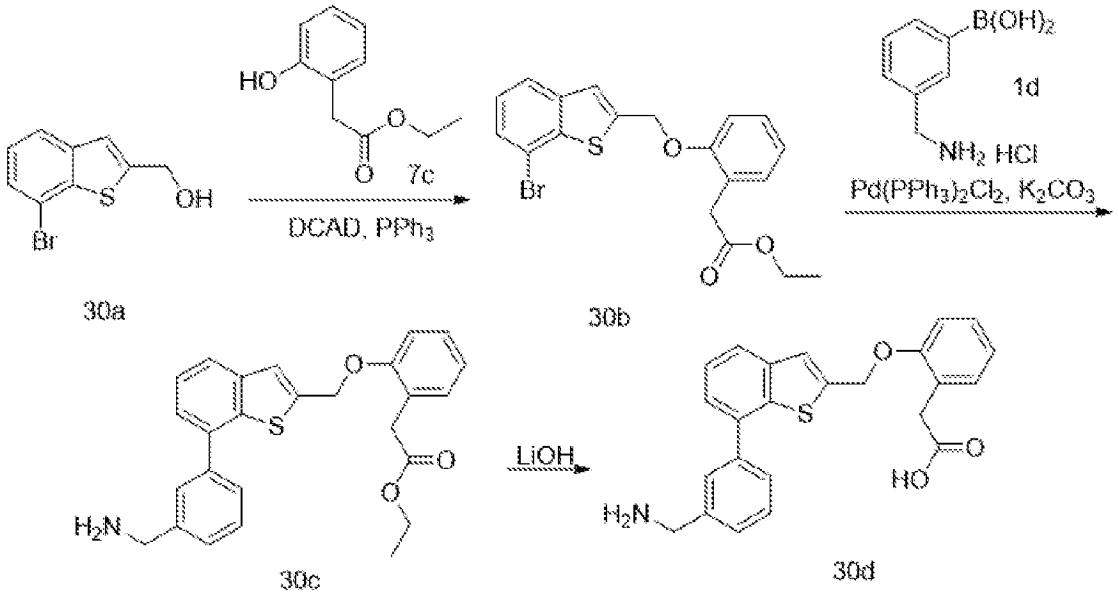
Соединение **29a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((5-(гидроксиметил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**3h**) (400 мг, 0,809 ммоль), 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорида (**1d**) (228 мг, 1,214 ммоль) в диоксане (10 мл), используя бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (114 мг, 0,162 ммоль) и раствор K_2CO_3 (280 мг, 2,023 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2 *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**29a**) (286 мг, выход 75%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,31-5,20 (м, 3H), 4,64 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,84 (с, 2H), 1,23 (с, 9H); МС (ИЭР+): 474,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29b**)

Соединение **29b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**29a**) (286 мг, 0,604 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя ТФУ

(0,62 мл, 8,09 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29b**) (8 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,96 (с, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (дт, J=6,7, 2,1 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 4H), 7,30-7,17 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,39-5,23 (м, 3H, 1H D_2O обменивающийся), 4,64 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1 (M+1); (ИЭР-): 416,1 (M-1).

Схема 30



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**30b**)

Соединение **30b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)метанола (**30a**) (1,5 г, 6,17 ммоль; CAS # 1171926-64-9), трифенилфосфина (1,780 г, 6,79 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (1,223 г, 6,79 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (2,492 г, 6,79 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**30b**) (1,3 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,15 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,44 (д, J=1,0 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H).

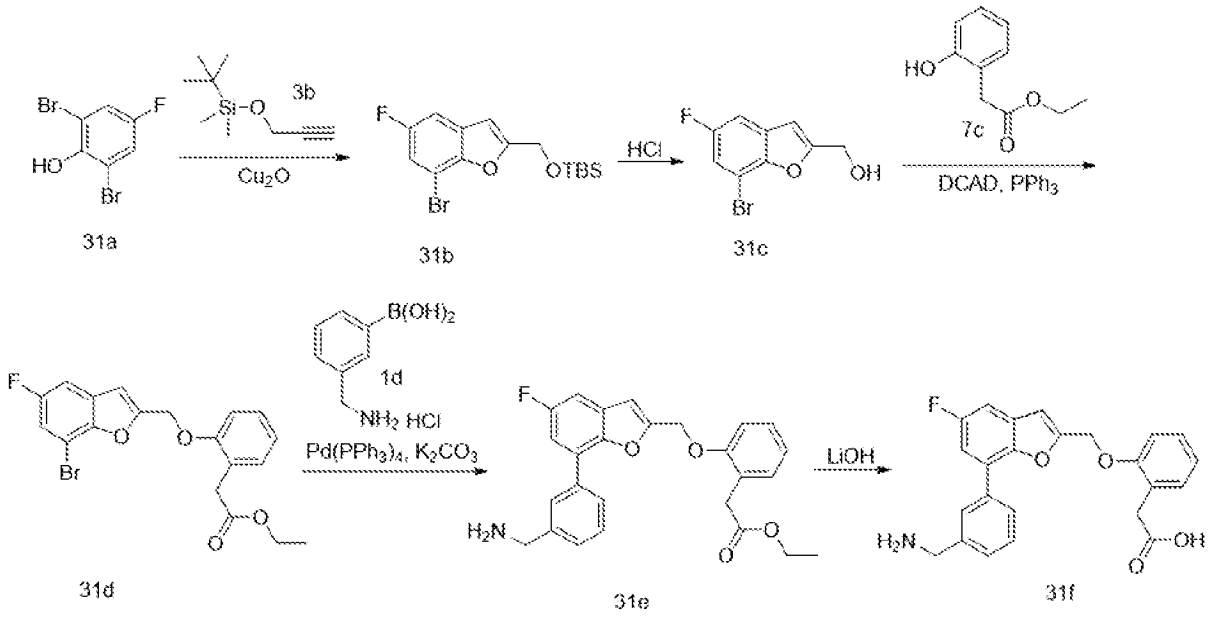
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**30c**)

Соединение **30c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бромбензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**30b**) (400 мг, 0,987 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (333 мг, 1,776 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (104 мг, 0,148 ммоль), раствор K_2CO_3 (409 мг, 2,96 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**30c**) (98 мг, выход 23%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 432,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30d**)

Соединение **30d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**30c**) (98 мг, 0,227 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (166 мг, 3,95 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30d**) (49 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 7,06 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,84 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,48 (с, 2H); МС (ИЭР+): 404,1 (M+1); (ИЭР-): 402,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_3S.HCl,0,5H_2O$: C, 64,21; H, 5,16; Cl, 7,90; N, 3,12; найдено: C, 64,03; H, 5,21; Cl, 7,72; N, 3,06.

Схема 31



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31f**)

Стадия-1: Получение ((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана (**31b**)

Соединение **31b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 3, из 2,6-дибром-4-фторфенола (**31a**) (5 г, 18,53 ммоль; CAS # 344-20-7) в пиридине (30 мл), используя *трет*-бутилдиметил(проп-2-инилокси)силан (**3b**) (3,16 г, 18,53 ммоль и оксид меди (I) (1,325 г, 9,26 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 мин и 125°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] ((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (**31b**) (3,6 г, выход 54%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,51 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 0,89 (д, J=1,3 Гц, 9H), 0,11 (д, J=1,1 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение (7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метанола (**31c**)

Соединение **31c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-5 Схемы 20, из ((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (**31b**), используя HCl (4N в диоксане, 4 мл) в ДХМ и перемешивая при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] (7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метанол (**31c**) (1,6 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,49 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,60 (т, J=5,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 4,60 (д, J=5,7 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -118,70.

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**31d**)

Соединение **31d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метанола (**31c**) (1,12 г, 4,57 ммоль) в ДХМ

(30 мл), используя трифенилфосфин (1,319 г, 5,03 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,906 г, 5,03 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,846 г, 5,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**31d**) (1,1 г, выход 59%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,32-7,17 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H).

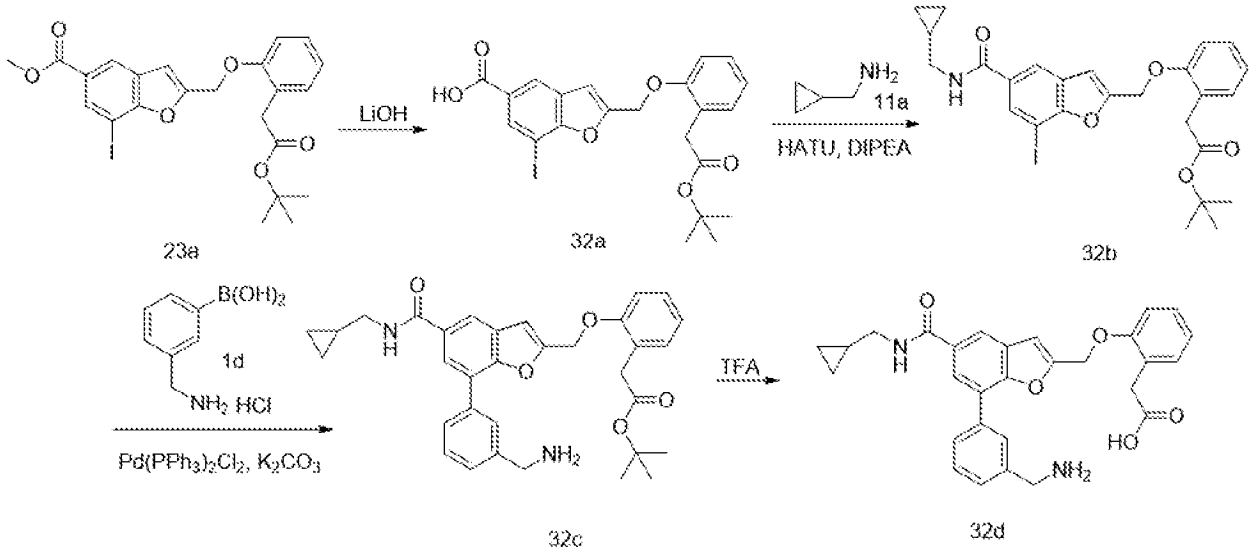
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**31e**)

Соединение **31e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**31d**) (420 мг, 1,031 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (213 мг, 1,134 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (238 мг, 0,206 ммоль), раствор K_2CO_3 (428 мг, 3,09 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**31e**) (166 мг, выход 37%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,51-7,37 (м, 4H), 7,31-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,87 (к, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,93 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1, 1,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 434,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31f**)

Соединение **31f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**31e**) (98 мг, 0,227 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (87 мг, 2,063 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-фторбензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31f**) (107 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,02 (с, 1H), 8,00-7,89 (м, 1H), 7,58 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,30-7,16 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -119,69; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1); (ИЭР-): 404,1 (M-1).

Схема 32



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**32d**)

Стадия-1: Получение 2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоновой кислоты (**32a**)

Соединение **32a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из метил-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоксилата (**23a**) (2,72 г, 5,21 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,219 г, 5,21 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли до pH 4. Водную фазу разбавляли EtOAc (200 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc /MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] с получением 2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоновой кислоты (**32a**) (5,8 г, 11,41 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,13 (с, 1H), 8,33-8,19 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,20 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,27 (с, 9H).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-((циклопропилметил)карбамоил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**32b**)

Соединение **32b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 10, из 2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоновой кислоты (**32a**) (400 мг, 0,787 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (61,6 мг, 0,866 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,344 мл, 1,967 ммоль) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (329 мг, 0,866 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] *трет*-бутил-2-(2-((5-((циклопропилметил)карбамоил)-7-иодбензофуран-2-

ил)метокси)фенил)ацетат (**32b**) (250 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 584,10 (M+Na).

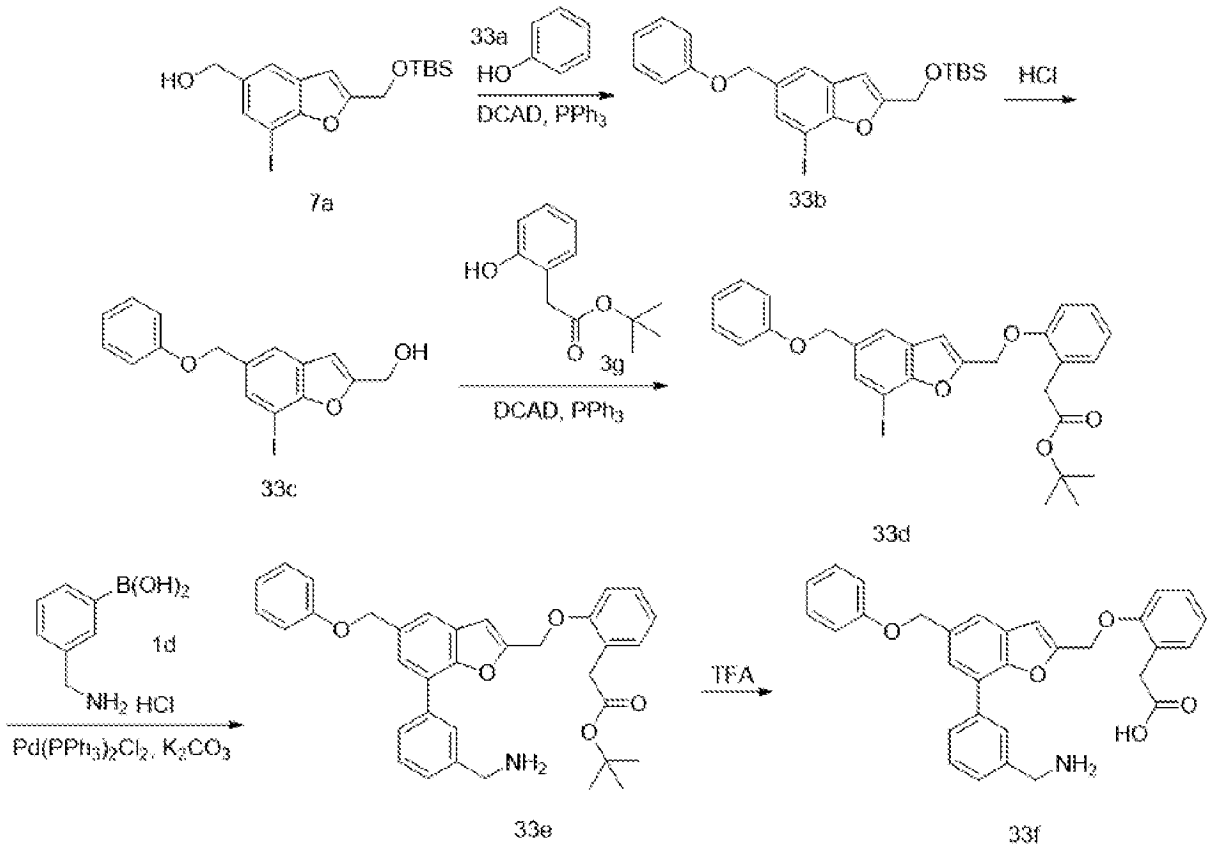
Стадия-3: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**32c**)

Соединение **32c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((5-((циклопропилметил)карбамоил)-7-иодбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**32b**) (250 мг, 0,445 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (125 мг, 0,668 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (62,5 мг, 0,089 ммоль) и раствор K_2CO_3 (154 мг, 1,113 ммоль) в воде (3 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**32c**) (131 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 541,3 (M+1), (ИЭР-): 539,2 (M-1)

Стадия-4: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**32d**)

Соединение **32d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**32c**) (131 мг, 0,242 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя ТФУ (0,343 мл, 4,45 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-((циклопропилметил)карбамоил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**32d**) (35 мг, выход 16%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,78 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22-8,12 (м, 2H), 8,07 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,31-7,16 (м, 4H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,19 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,18-0,99 (м, 1H), 0,50-0,36 (м, 2H), 0,31-0,21 (м, 2H); МС (ИЭР+) 485,2 (M+1); (ИЭР-): 483,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{28}N_2O_5$.HCl,1,75H_2O: C, 63,04; H, 5,93; Cl, 6,42; N, 5,07; найдено: C, 63,21; H, 5,95; Cl, 6,37; N, 5,07.

Схема 33



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33f**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (**33b**)

Соединение **33b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-иодбензофуран-5-ил)метанола (**7a**) (2 г, 4,78 ммоль), трифенилфосфина (1,379 г, 5,26 ммоль), фенола (**33a**) (0,495 г, 5,26 ммоль; CAS # 108-95-2) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,931 г, 5,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)диметилсилан (**33b**) (2,1 г, выход 89%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,84-4,79 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия-2: Получение (7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метанола (**33c**)

Соединение **33c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 7, из *трет*-бутил((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)диметилсилана (**33b**) (2,1 г, 4,25 ммоль), используя HCl (4N в диоксане, 5,98 мл, 23,90 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (7-иод-5-

(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метанол (**33c**) (1,5 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,98-6,88 (м, 2H), 5,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,60 (дд, J=5,9, 0,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 403,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**33d**)

Соединение **33d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метанола (**33c**) (400 мг, 1,052 ммоль), трифенилфосфина (304 мг, 1,157 ммоль), трет-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**3g**) (0,241 г, 1,157 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (425 мг, 1,157 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**33d**) (220 мг, выход 37%) в виде бесцветного масла.

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**33e**)

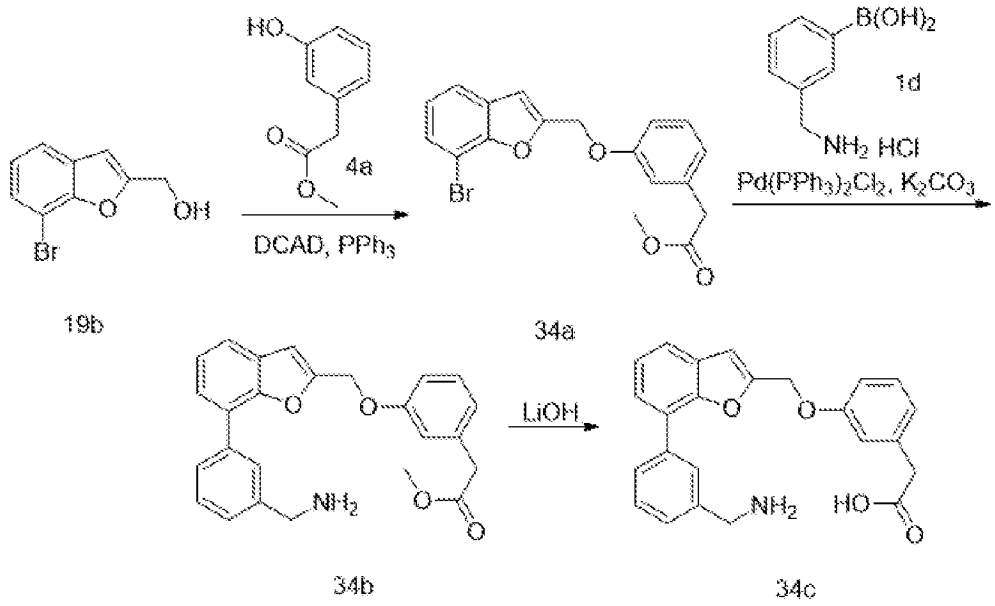
Соединение **33e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((7-иод-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**33d**) (220 мг, 0,386 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (108 мг, 0,579 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (54,1 мг, 0,077 ммоль), раствор K_2CO_3 (133 мг, 0,964 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**33e**) (102 мг, выход 48%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 550,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33f**)

Соединение **33f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**33e**) (102 мг, 0,186 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,297 мл, 3,86 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридная соль 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-(феноксиметил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33f**) (14 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,39 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,99-7,90 (м, 2H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 3H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 2H), 5,33 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС

(ИЭР+): 494,2 (М+1); (ИЭР-): 492,2 (М-1).

Схема 34



Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**34c**)

Стадия-1: Получение метил-2-(3-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**34a**)

Соединение **34a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромбензофуран-2-ил)метанола (**19b**) (510 мг, 2,246 ммоль), трифенилфосфина (648 мг, 2,471 ммоль), метил-2-(3-гидроксифенил)ацетата (**4a**) (411 мг, 2,471 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (907 мг, 2,471 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] метил-2-(3-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**34a**) (404 мг, выход 48%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,88 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).

Стадия-2: Получение метил-2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**34b**)

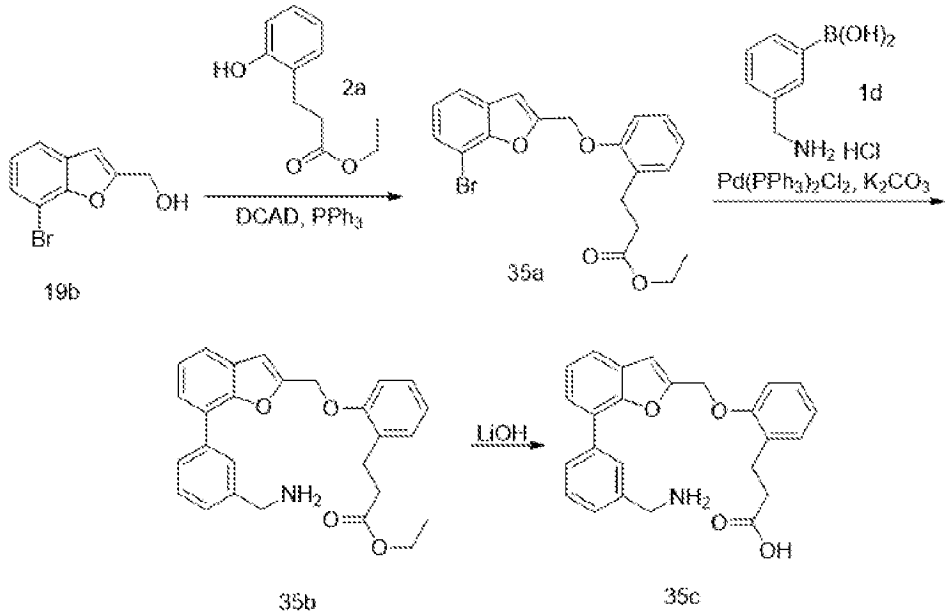
Соединение **34b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из метил-2-(3-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**34a**) (400 мг, 1,066 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (300 мг, 1,599 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (150 мг, 0,213 ммоль) и раствор K_2CO_3 (368 мг, 2,67 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] метил-2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**34b**) (125 мг, выход 29%) в

виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 402,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**34c**)

Соединение **34c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из метил-2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**34b**) (125 мг, 0,311 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (134 мг, 3,20 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(3-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**34c**) (77 мг, выход 19%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,18 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (дт, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03-6,92 (м, 2H), 6,87 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (М+1); (ИЭР-): 386,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$.HCl.H_2O: C, 65,23; H, 5,47; Cl, 8,02; N, 3,17; найдено: C, 65,38; H, 5,40; Cl, 7,78; N, 3,13.

Схема 35



Получение 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**35c**)

Стадия-1: Получение этил-3-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**35a**)

Соединение **35a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромбензофуран-2-ил)метанола (**19b**) (500 мг, 2,202 ммоль), трифенилфосфина (635 мг, 2,422 ммоль), этил-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (**2a**) (470 мг, 2,422 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (889 мг, 2,422 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре

в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-3-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноат (**35a**)(308 мг, выход 35%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,66 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 5H), 6,94-6,86 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,64-2,53 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

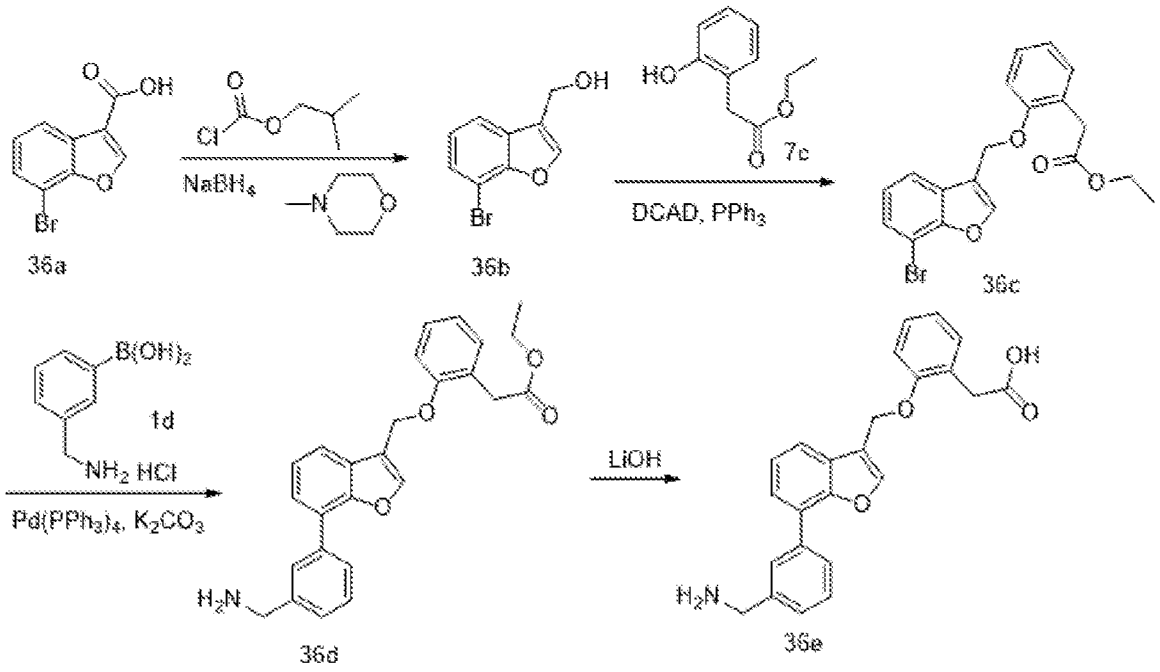
Стадия-2: Получение этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**35b**)

Соединение **35b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-3-(2-((7-бромбензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**35a**) (300 мг, 0,744 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (209 мг, 1,116 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (104 мг, 0,149 ммоль) и раствор K_2CO_3 (257 мг, 1,860 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноат (**35b**) (155 мг, выход 49%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 430,2 (M+1); (ИЭР-): 428,2 (M-1).

Стадия-3: Получение 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**35c**)

Соединение **35c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**35b**) (155 мг, 0,361 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (125 мг, 2,98 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 3-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)пропановая кислота (**35c**) (90 мг, выход 30%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,68 (дд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,11 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,57-2,41 (м, 2H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1); (ИЭР-): 400,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 66,52; H, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; найдено: C, 66,97; H, 5,65; Cl, 7,99; N, 3,14.

Схема 36



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**36e**)

Стадия-1: Получение (7-бромбензофуран-3-ил)метанола (**36b**)

Соединение **36b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 8, из 7-бромбензофуран-3-карбоновой кислоты (**36a**) (600 мг, 2,489 ммоль; CAS# 1374574-88-5), используя N-метилморфолин (0,328 мл, 2,99 ммоль), изобутил-хлорформиат (0,392 мл, 2,99 ммоль) в ТГФ (50 мл) и раствор $NaBH_4$ (283 мг, 7,47 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] (7-бромбензофуран-3-ил)метанол (**36b**) (438 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (с, 1H), 7,71 (дд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,25 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36c**)

Соединение **36c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромбензофуран-3-ил)метанола (**36b**) (435 мг, 1,916 ммоль), трифенилфосфина (553 мг, 2,107 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (380 мг, 2,107 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (774 мг, 2,107 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**36c**) (260 мг, выход 35%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 389,0 и 391,0 (M+1); (ИЭР-): 387,0 и 390,0 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36d**)

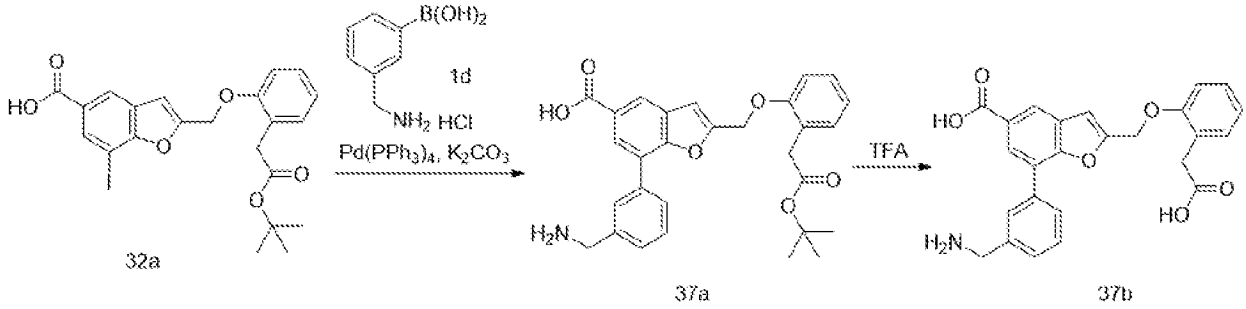
Соединение **36d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8

Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36c**) (260 мг, 0,668 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (188 мг, 1,002 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (154 мг, 0,134 ммоль), раствор K_2CO_3 (231 мг, 1,670 ммоль) в воде (3 мл) и диоксане (10 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**36d**) (82 мг, выход 30%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 416,1 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**36e**)

Соединение **36e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36d**) (82 мг, 0,197 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (112 мг, 2,67 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусная кислота (**36e**) (5,2 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,17 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 3H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,18-4,08 (м, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); (ИЭР-): 386,1 (M-1).

Схема 37



Получение 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (**37b**)

Стадия-1: Получение 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (**37a**)

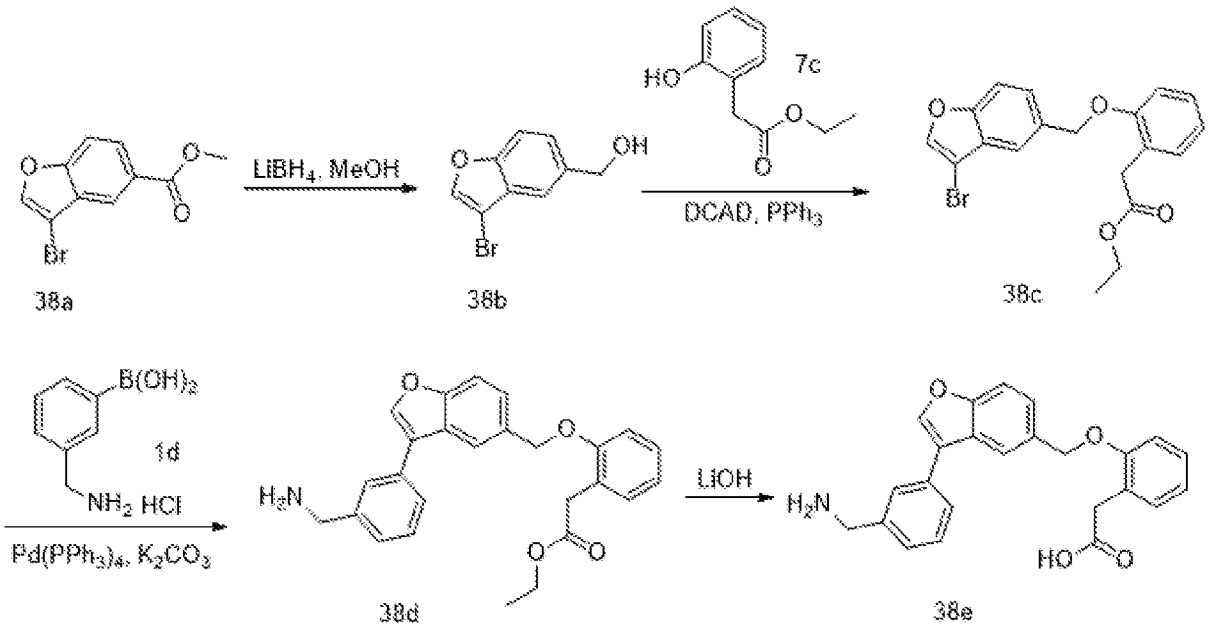
Соединение **37a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из 2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-иодбензофуран-5-карбоновой кислоты (**32a**) (250 мг, 0,492 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (138 мг, 0,738 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (114 мг, 0,098 ммоль), раствор K_2CO_3 (170 мг, 1,230 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при

120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновую кислоту (**37a**) (103 мг, выход 43%) в виде полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 488,2 (М+1); (ИЭР-): 486,2 (М-1).

Стадия-2: Получение 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (**37b**)

Соединение **37b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(2-(*трет-бутокси*)-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (**37a**) (103 мг, 0,0,211 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя ТФУ (0,379 мл, 4,92 ммоль). Это дало после очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 7-(3-(аминометил)фенил)-2-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-5-карбоновой кислоты (**37b**) (48 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,67 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,47 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 4H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,1 (М+1); (ИЭР-): 430,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}NO_6$,1HCl,1,75H_2O: C, 60,12; H, 5,15; Cl, 7,10; N, 2,80; найдено: C, 60,42; H, 5,18; Cl, 6,82; N, 2,83.

Схема 38



Получение 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38e**)

Стадия-1: Получение (3-бромбензофуран-5-ил)метанола (**38b**)

Соединение **38b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 7, из метил-3-бромбензофуран-5-карбоксилата (**38a**) (500 мг, 1,960 ммоль; CAS #

501892-90-6) в ТГФ (10 мл), используя $LiBH_4$ (2,94 мл, 5,88 ммоль; 2 М раствор в ТГФ) и MeOH (0,238 мл, 5,88 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] (3-бромбензофуран-5-ил)метанола (**38b**) (310 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 5,31 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,7 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 226,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((3-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**38c**)

Соединение **38c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (3-бромбензофуран-5-ил)метанола (**38b**) (310 мг, 1,365 ммоль), трифенилфосфина (394 мг, 1,502 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (271 мг, 1,502 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 551 мг, 1,502 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((3-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**38c**) (210 мг, выход 40%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,25 (м, J=14,9, 7,3, 1,7 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**38d**)

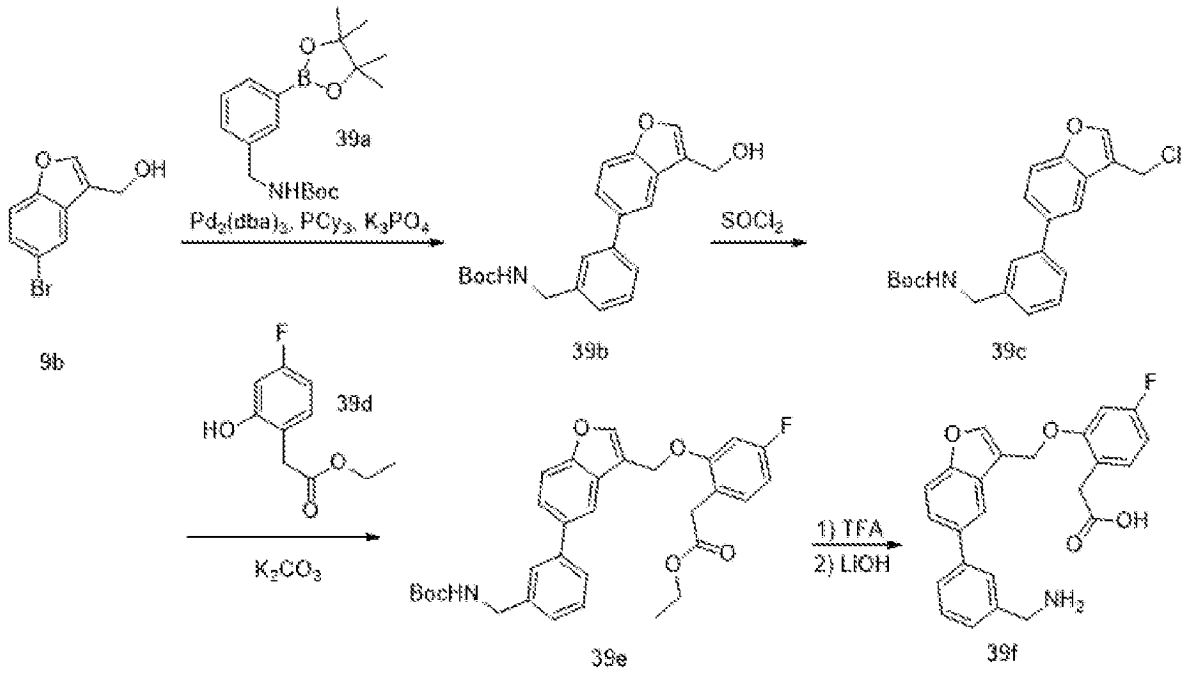
Соединение **38d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((3-бромбензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**38c**) (210 мг, 0540 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (152 мг, 0,809 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (94 мг, 0,081 ммоль), раствор K_2CO_3 (186 мг, 1,349 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетат (**38d**) (108 мг, выход 48%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 416,1 ((M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38e**)

Соединение **38e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)ацетата (**38d**) (108 мг, 0,260 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (68 мг, 1,619 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-

100%] соль HCl 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-5-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38e**) (78 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H), 8,62 (с, 3H), 8,43 (с, 1H), 8,21 (с, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (с, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,44 (м, 3H), 7,22 (м, J=7,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); (ИЭР-): 386,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$,1,1HCl: C, 67,42; H, 5,21; Cl, 9,12; N, 3,28; найдено: C, 67,61; H, 5,38; Cl, 8,97; N, 3,59.

Схема 39



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**39f**)

Стадия-1: Получение трет-бутил-3-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39b**)

Соединение **39b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**) (6,4 г, 28,2 ммоль) в диоксане (100 мл), используя *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**39a**) (12,68 г, 38,1 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (23,96 мл, 47,9 ммоль), трициклогексилфосфин (2,371 мг, 8,46 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,58 г, 2,82 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи на масляной бане в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамат (**39b**) (7,6 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95-7,90 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 3H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ИЭР+): 376,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-(3-(хлорметил)бензофуран-5-

ил)бензилкарбамата (**39c**)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39b**) (1,13 г, 3,20 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли при 0°C тионилхлорид (0,467 мл, 6,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-(3-(хлорметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39c**) (650 мг, выход 55%) в виде густого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=5,7 Гц, 2H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); МС (ИЭР+): 394,10 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**39e**)

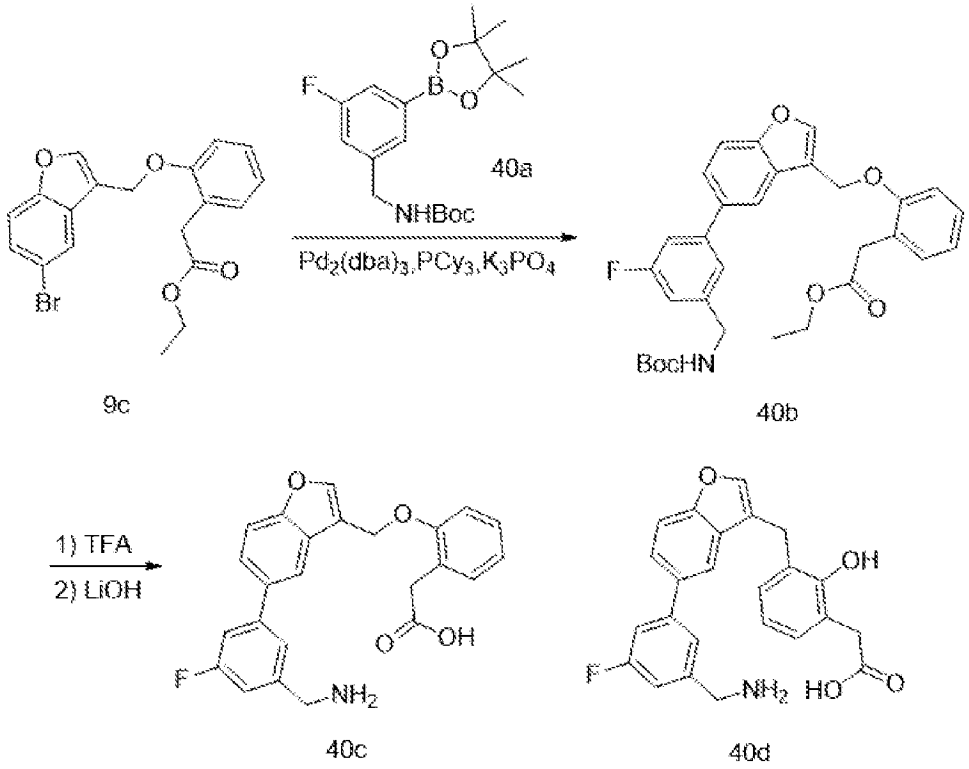
Соединение **39e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из *трет*-бутил-3-(3-(хлорметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39c**) (140 мг, 0,376 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**39d**) (97 мг, 0,489 ммоль; CAS # 1261751-44-3), K_2CO_3 (104 мг, 0,753 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (**39e**) (145 мг, выход 72%); МС (ИЭР+): 556,2 (M+Na).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**39f**)

К раствору этил-2-(2-((5-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**39e**) (145 мг, 0,272 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли ТГФ (3 мл), и раствор гидрата гидроксида лития (63 мг, 1,51 ммоль) в воде (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления основного органического растворителя, а водный раствор подкисляли до pH 5, очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с получением соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**39f**) (21 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,39 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (с, J=2,0 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,51

(c, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,04; МС (ИЭР+): 406,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{20}FNO_4.HCl,1,25H_2O$: C, 62,07; H, 5,10; Cl, 7,63; N, 3,02; найдено: C, 62,21; H, 5,00; Cl, 7,97; N, 3,18.

Схема 40



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40c**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**40d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**40b**)

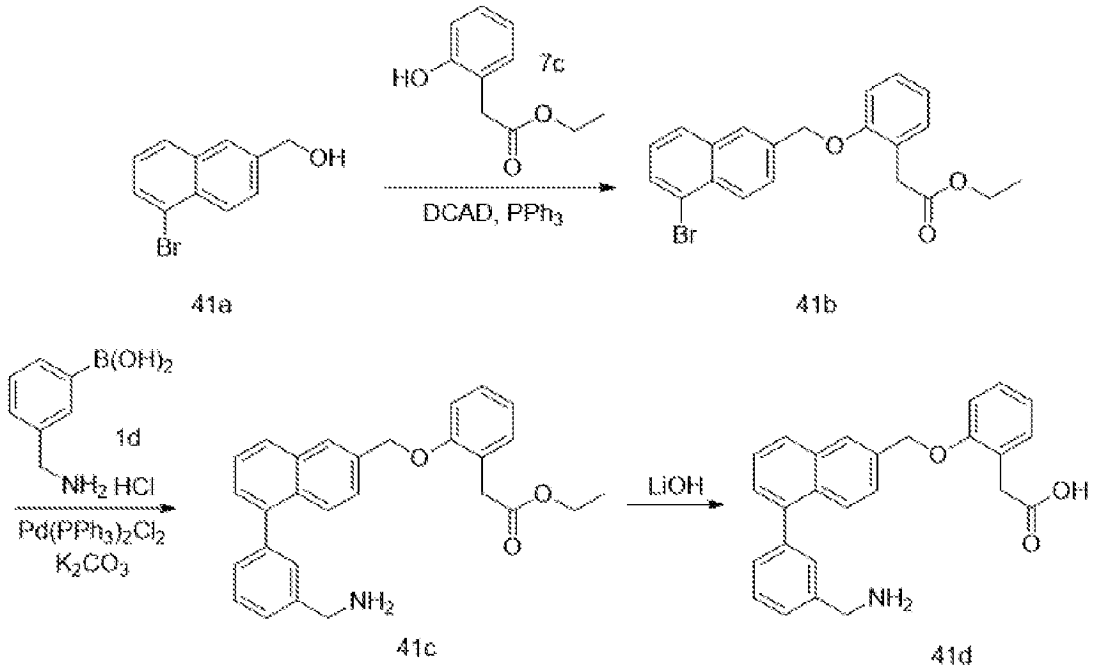
Соединение **40b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (600 мг, 1,54 ммоль) в диоксане (10 мл), используя *трет*-бутил-3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**40a**) (812 мг, 2,31 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (1,54 мл, 3,08 ммоль), трициклогексилфосфин (130 мг, 0,46 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (212 мг, 0,23 ммоль) и нагревая при 125°C 40 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**40b**) (386 мг, выход 47%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 556,2 (M+Na).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40c**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**40d**)

Соединение **40c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-4

Схемы 39, из этил-2-(2-((5-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**40b**) в ДХМ (10 мл), используя ТФУ (1,19 мл, 15,41 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Гидролиз сложного эфира осуществляли с помощью раствора гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и ТГФ (3 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(3-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**40d**) (37 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,91 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,68 (д, J=12,5 Гц, 3H), 7,54 (дт, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J=14,3, 7,6, 1,7 Гц, 2H), 6,70 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,67; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1); Рассчитывали для $C_{24}H_{23}ClFNO_5.HCl.H_2O$: C, 62,68; H, 5,04; Cl, 7,71; N, 3,05; найдено: C, 62,71; H, 4,80; Cl, 7,47; N, 3,11. С последующим получением соли HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40c**) (12 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,47 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 3H), 7,63 (дт, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (дт, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,92 (тд, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,69; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1).

Схема 41



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**41b**)

Соединение **41b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (5-бромнафталин-2-ил)метанола (**41a**) (1 г, 4,22 ммоль; CAS # 128104-53-0), трифенилфосфина (1,217 г, 4,64 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (0,836 г, 4,64 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,704 г, 4,64 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**41b**) (1,2 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (дт, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,11 (д, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР-): 397,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**41c**)

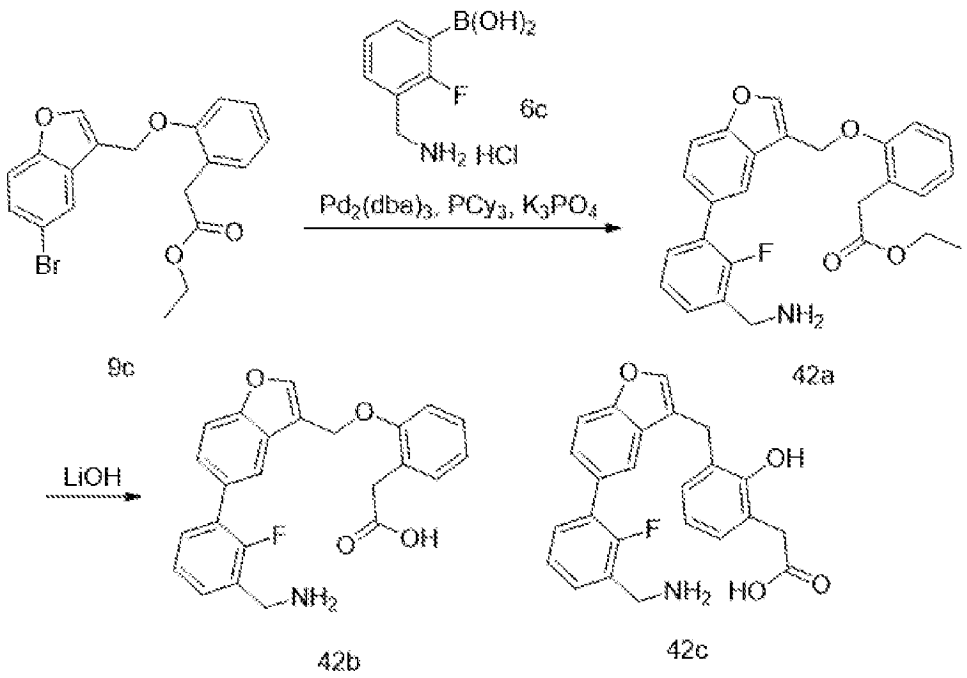
Соединение **41c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**41b**) (320 мг, 0,801 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (270 мг, 1,443 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (84 мг, 0,120 ммоль), раствор K_2CO_3 (332 мг, 2,404 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**41c**) (200 мг, выход 59%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,47-7,40 (м, 4H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41d**)

Соединение **41d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**41c**) (200 мг, 0,470 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (101 мг, 2,404 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41d**) (57 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,58 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67-7,53 (м, 5H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,12-

7,03 (м, 1H), 6,90 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ИЭР+): 398,1 (M+1); (ИЭР-): 396,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{23}NO_3.HCl.H_2O$: C, 69,10; H, 5,80; N, 3,10; найдено: C, 69,13; H, 5,71; N, 3,09.

Схема 42



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42b**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**42c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**)

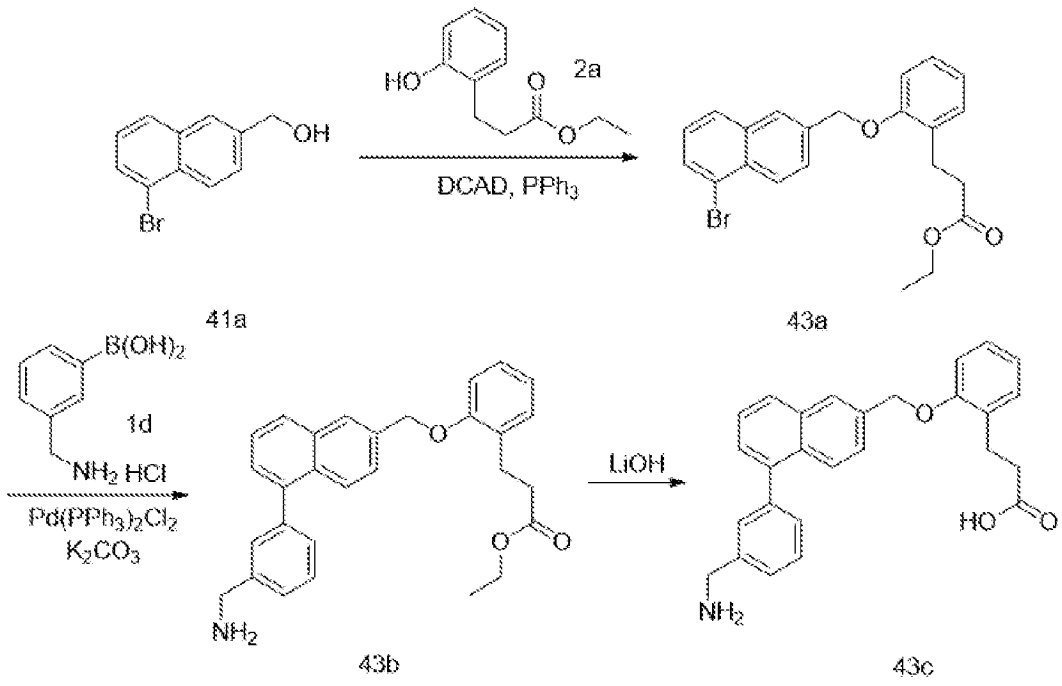
Соединение **42a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (300 мг, 0,771 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (237 мг, 1,156 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (70,6 мг, 0,077 ммоль), трициклогексилфосфин (65 мг, 0,231 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,655 мл, 1,310 ммоль) и нагревая при 125 °C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**42a**) (98 мг, выход 29%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 434,1 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42b**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**42c**)

Соединение **42b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**) (98 мг, 0,226 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор

гидрата гидроксида лития (97 мг, 2,312 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(3-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**42c**) (7,5 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,82 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,55 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,46 (дт, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 1H), 6,97 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,69 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,24; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1). С последующим получением соли HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42b**) (21 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,49 (м, 3H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,32; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,1,25H_2O: C, 62,07; H, 5,10; Cl, 7,63; N, 3,02; найдено: C, 62,21; H, 4,85; Cl, 7,81; N, 3,11.

Схема 43



Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**43c**)

Стадия-1: Получение этил-3-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**43a**)

Соединение **43a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из (5-бромнафталин-2-ил)метанола (**41a**) (928 мг, 3,91 ммоль), трифенилфосфина (1,129 г, 4,30 ммоль), этил-3-(2-гидроксифенил)пропаноата (**2a**) (0,760 г, 3,91 ммоль) в

ДХМ (30 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,580 г, 4,30 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-3-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноат (**43a**) (0,820 г, выход 51%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (д, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (дт, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,02 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,92 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,61 (т, J=8,3, 7,0 Гц, 2H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H).

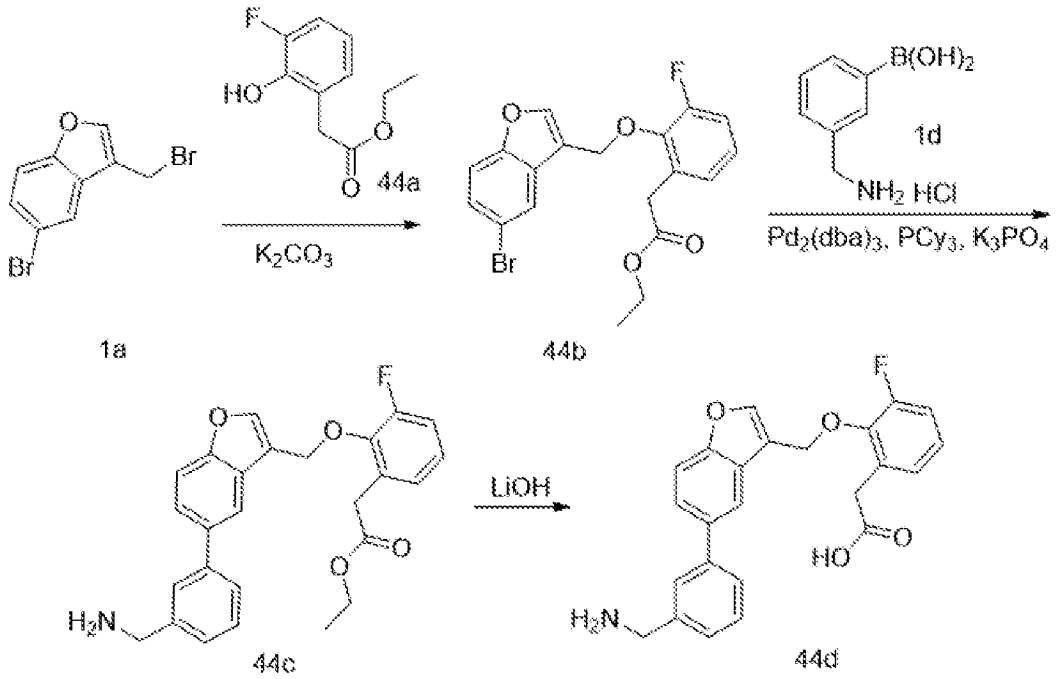
Стадия-2: Получение этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**43b**)

Соединение **43b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-3-(2-((5-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**43a**) (345 мг, 0,835 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (282 мг, 1,503 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88 мг, 0,125 ммоль), раствор K_2CO_3 (346 мг, 2,504 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноат (**43b**) (146 мг, выход 40%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 440,2 (М+1), (ИЭР-): 438,2 (М-1).

Стадия-3: Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**43c**)

Соединение **43c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропаноата (**43b**) (146 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (70,1 мг, 1,669 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**43c**) (35 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,00 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 5H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,46 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 2,88 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H); МС (ИЭР+): 412,2 (М+1); (ИЭР-): 410,2 (М-1).

Схема 44



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**44d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**44b**)

Соединение **44b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (358 мг, 1,235 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(3-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**44a**) (281 мг, 1,420 ммоль; CAS # 1261451-84-6) и K_2CO_3 (597 мг, 4,32 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетат (**44b**)(433 мг, выход 86%) в виде желтого масла; МС (ИЭР-): 405,7 (М-1).

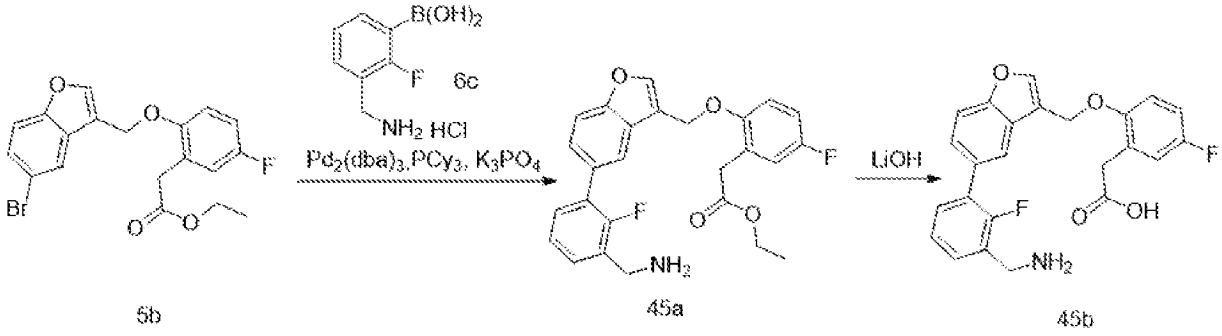
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**44c**)

Соединение **44c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**44b**) (200 мг, 0,491 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (138 мг, 0,737 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,417 мл, 0,835 ммоль), трициклогексилфосфин (55,1 мг, 0,196 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (90 мг, 0,098 ммоль) и нагревая при 135°С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетат (**44c**) (56 мг, выход 26%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 434,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**44d**)

Соединение **44d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**44c**) (56 мг, 0,129 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (62 мг, 1,473 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**44d**) (3,5 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,32 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -129,52; МС (ИЭР+): 406,1 (M+1).

Схема 45



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**45b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**45a**)

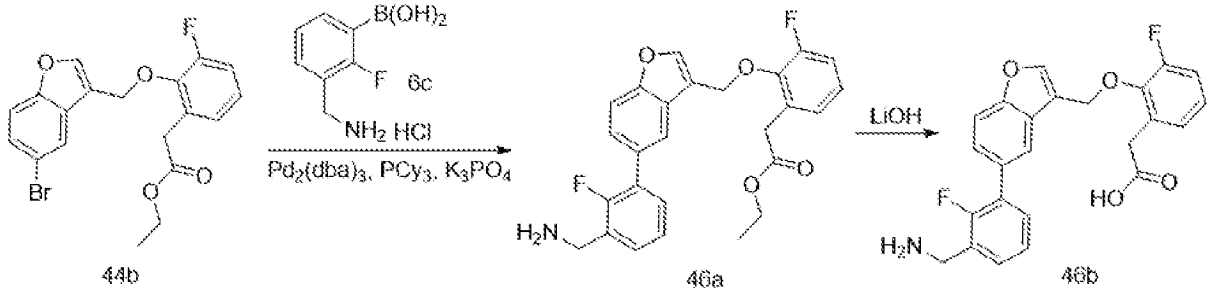
Соединение **45a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**5b**) (310 мг, 0,761 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (235 мг, 1,142 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (0,647 мл, 1,294 ммоль), трициклогексилфосфин (85 мг, 0,304 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (139 мг, 0,152 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетат (**45a**) (241 мг, выход 70%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 452,1 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**45b**)

Соединение **45b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**45a**) (241 мг, 0,534 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**45b**) (104 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66-7,49 (м, 3H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,36, -123,62; МС (ИЭР+): 424,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{19}F_2NO_4.HCl.H_2O$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; найдено: C, 60,36; H, 4,56; Cl, 7,17; N, 2,94.

Схема 46



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**46b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**46a**)

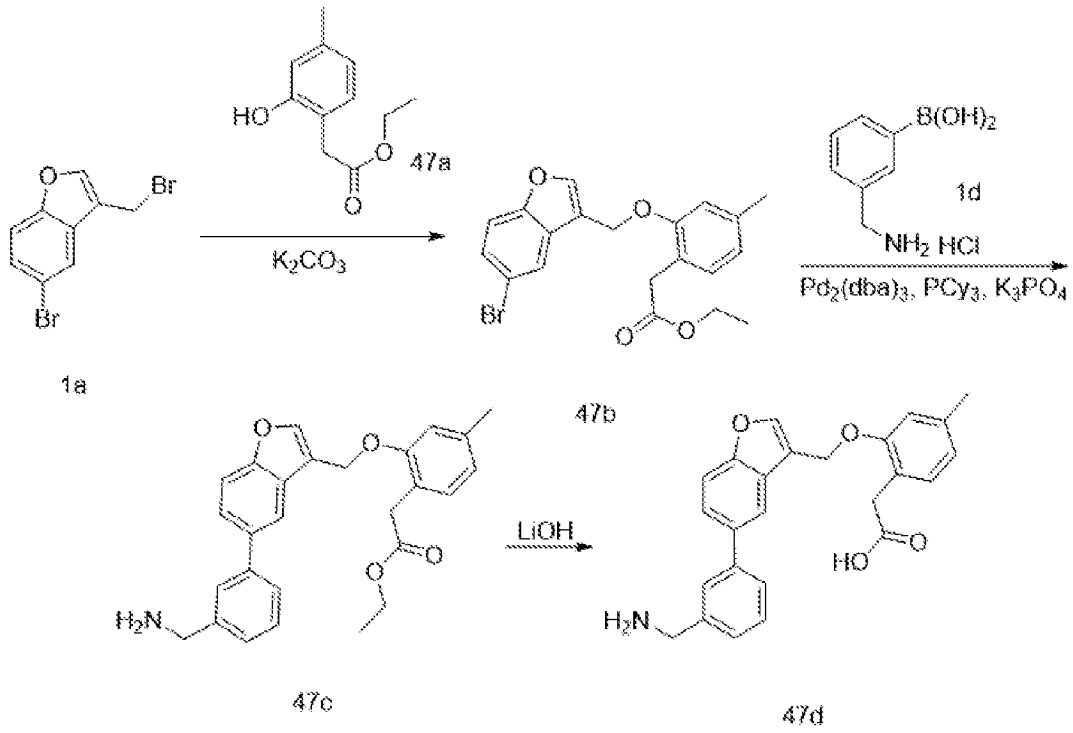
Соединение **46a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**44b**) (200 мг, 0,491 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (151 мг, 0,737 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (0,417 мл, 0,835 ммоль), трициклогексилфосфин (55,1 мг, 0,196 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (90 мг, 0,098 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетат (**46a**) (86 мг, выход 39%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 452,1 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**46b**)

Соединение **46b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)ацетата (**46a**) (86 мг, 0,190 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата

гидроксида лития (61,8 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-фторфенил)уксусной кислоты (**46b**) (13 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,49 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,28, -129,59; МС (ИЭР+): 424,1 (M+1).

Схема 47



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**47d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**47b**)

Соединение **47b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (300 мг, 1,035 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (221 мг, 1,138 ммоль), K_2CO_3 (500 мг, 3,62 ммоль) и перемешивая реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**47b**) (383 мг, выход 92%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,74 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1

Гц, 3H); МС (ИЭР+): 425 (M+Na).

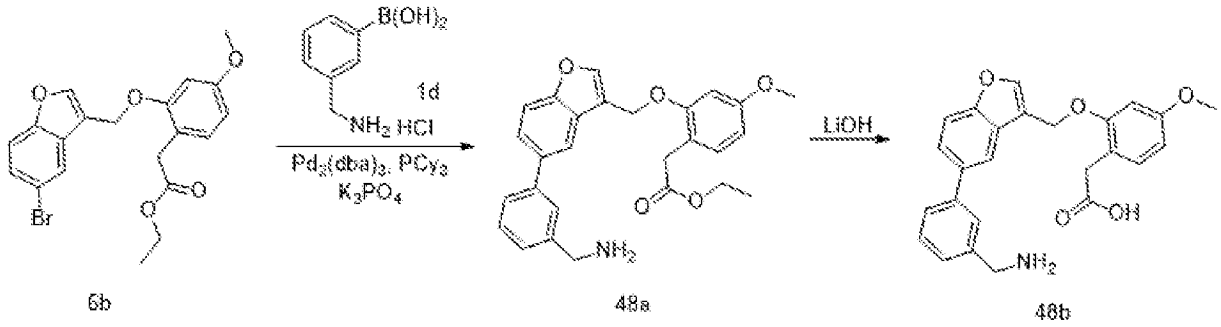
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**47c**)

Соединение **47c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**47b**) (380 мг, 0,94 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (309 мг, 1,65 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,942 мл, 1,885 ммоль), трициклогексилфосфин (106 мг, 0,377 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (173 мг, 0,188 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**47c**) (201 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**47d**)

Соединение **47d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**47c**) (201 мг, 0,468 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (119 мг, 2,83 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**47d**) (93 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,67-8,44 (bs, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 8,03 (с, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (с, J=1,9 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 3H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,78-6,69 (д, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 66,52; H, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; найдено: C, 66,60; H, 5,86; Cl, 8,02; N, 3,27.

Схема 48



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**48b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-

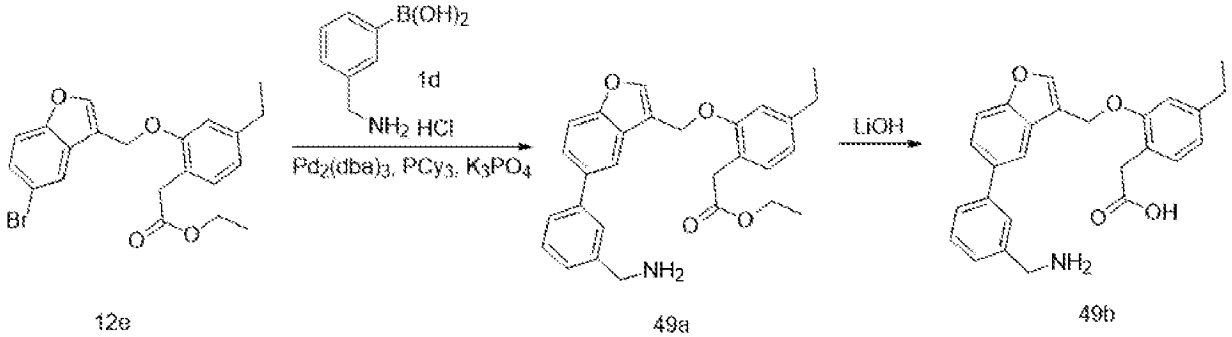
ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**48a**)

Соединение **48a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**6b**) (250 мг, 0,596 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (168 мг, 0,894 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,507 мл, 1,014 ммоль), трициклогексилфосфин (66,9 мг, 0,239 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (109 мг, 0,119 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**48a**) (124 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 446,1 (М+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**48b**)

Соединение **48b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**48a**) (124 мг, 0,278 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (75 мг, 1,789 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**48b**) (45 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,38 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1Н), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,88 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 7,78-7,65 (м, 3Н), 7,57-7,41 (м, 2Н), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 3,45 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 418,1 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,0,5H_2O: С, 64,86; Н, 5,44; Cl, 7,66; N, 3,03; найдено: С, 64,90; Н, 5,32; Cl, 7,92; N, 3,16.

Схема 49



12e 49a 49b

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**49b**)

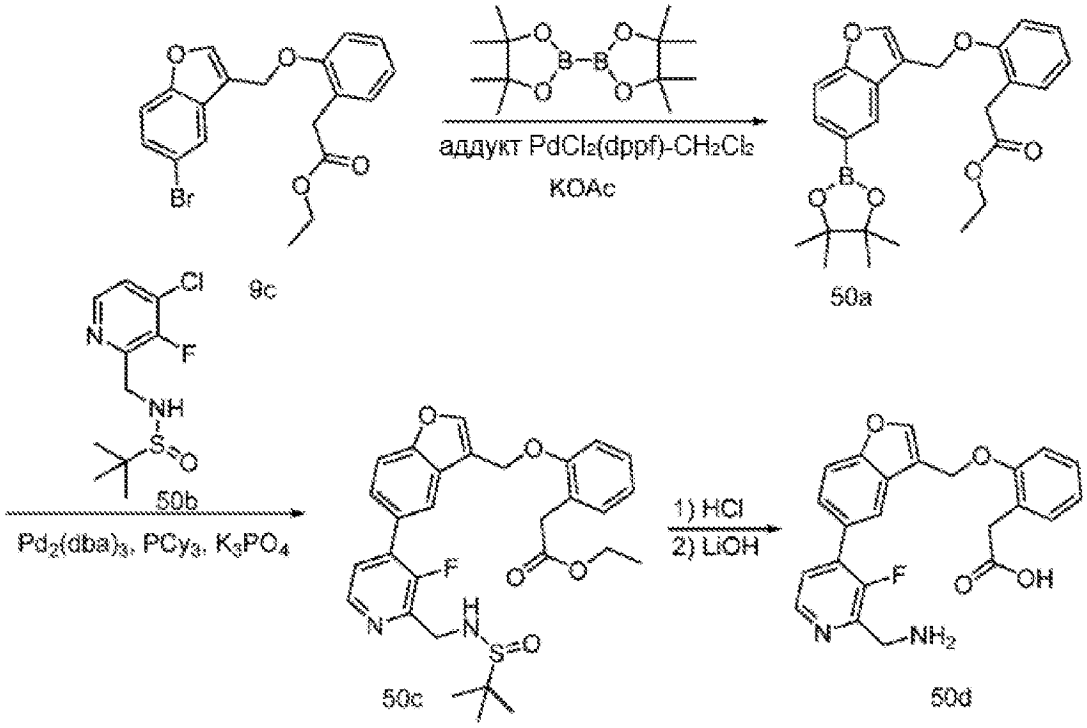
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**49a**)

Соединение **49a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**12e**) (206 мг, 0,49 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (139 мг, 0,74 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (0,42 мл, 0,84 ммоль), трициклогексилфосфин (55,4 мг, 0,20 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (90 мг, 0,099 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (**49a**) (88 мг, 0,198 ммоль) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=4,6, 3,0 Гц, 2H), 6,77 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,62 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,21 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**49b**)

Соединение **49b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**49a**) (88 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (62,1 мг, 1,48 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**49b**) (35 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,47 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 3H), 7,56-7,42 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,77 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,61 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 416,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_4.HCl.H_2O$: C, 66,45; H, 6,01; Cl, 7,54; N, 2,98; найдено: C, 66,77; H, 5,89; Cl, 7,62; N, 3,16.

Схема 50



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**50d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**)

Соединение **50a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 27 из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) в безводном диоксане (15 мл), используя BisPin (1 г, 2,57 ммоль), ацетат калия (0,756 г, 7,71 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,315 г, 0,39 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 6,5 ч. Это дало после обработки и очистки флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**50a**) (1,01 г, выход 90%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13-7,98 (м, 2H), 7,72-7,53 (м, 2H), 7,34-7,14 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,29 (д, J=2,4 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 1,31 (с, 12H), 0,99-0,92 (м, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50c**)

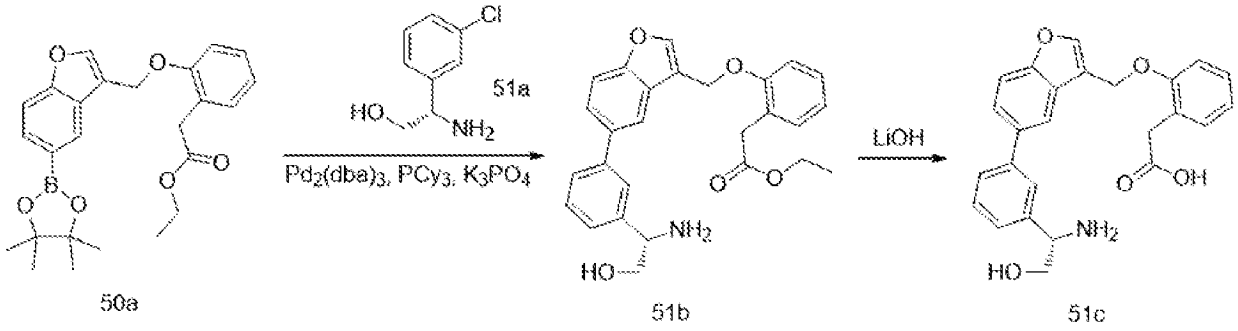
Соединение **50c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**) (300 мг, 0,688 ммоль) в диоксане (3 мл), используя N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**50b**) (273 мг, 1,031 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (0,584 мл, 1,169 ммоль), трициклогексилфосфин (57,8 мг, 0,206 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63 мг, 0,069 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной

флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**50c**) (210 мг, выход 57%)) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 539,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**50d**)

Соединение **50d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-4 Схемы 39, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50c**) (210 мг, 0,390 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя HCl (4 М раствор в диоксане, 0,52 мл, 2,063 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 2 ч. Сложный эфир гидролизовали, используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и ТГФ (3 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**50d**) (81 мг, выход 29%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (т, J=5,7 Гц, 3H, D2O обменивающийся), 8,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,14 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,39-4,28 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -132,79; МС (ИЭР+): 407,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,5HCl,2,25H_2O: C, 55,07; H, 5,02; Cl, 10,60; N, 5,58; найдено: C, 55,18; H, 4,36; Cl, 10,21; N, 5,64.

Схема 51



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**51b**)

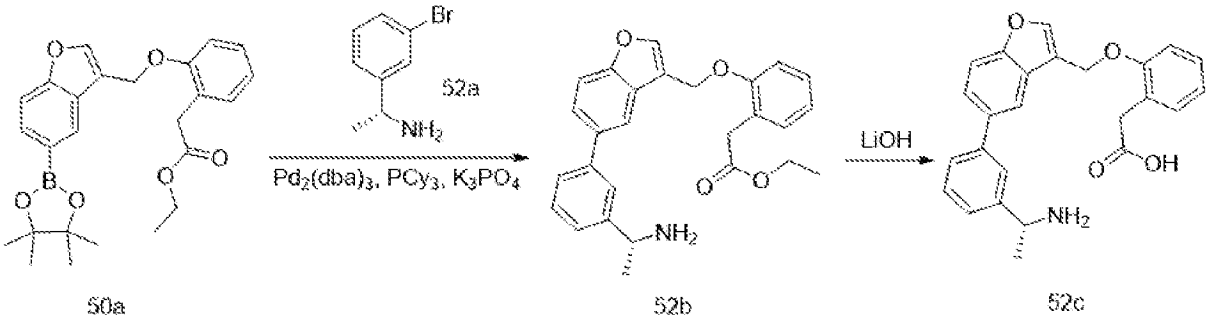
Соединение **51b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**) (300 мг, 0,688 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (S)-2-амино-2-(3-хлорфенил)этанол (**51a**) (177 мг, 1,03 ммоль; CAS# 663611-73-2), 2М раствор

K_3PO_4 (0,584 мл, 1,17 ммоль), трициклогексилфосфин (57,8 мг, 0,206 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63 мг, 0,069 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**51b**) (162 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 446,1 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**)

Соединение **51c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**51b**) (162 мг, 0,364 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**) (82 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,68 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,31-7,16 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 5,34 (с, 2H), 4,36 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,81 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 62,43; H, 5,66; Cl, 7,37; N, 2,91; найдено: C, 62,41; H, 5,33; Cl, 7,26; N, 2,93; Оптическое вращение [α]D=+15,56 (c=0,09, MeOH).

Схема 52



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**52c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**52b**)

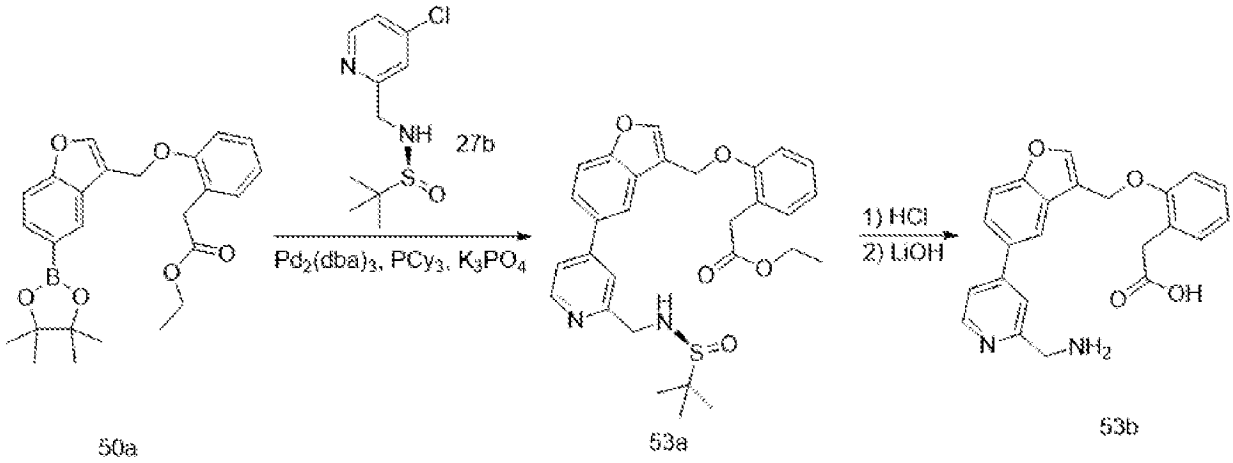
Соединение **52b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**) (350 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (R)-1-(3-бромфенил)этанамин (**52a**) (241 мг, 1,20 ммоль, CAS#176707-77-0), 2M раствор K_3PO_4 (0,68 мл, 1,36 ммоль), трициклогексилфосфин (67,5 мг, 0,24 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,5 мг,

0,08 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**52b**) (166 мг, выход 48%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**52c**)

Соединение **52c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**52b**) (166 мг, выход 48%) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (101 мг, 2,41 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**52c**) (67 мг, выход 21%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,67 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (с, 3H), 7,52 (м, J=4,6 Гц, 2H), 7,33-7,15 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,47 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1); (ИЭР-): 400,0 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4.HCl.H_2O$: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; найдено: C, 65,71; H, 5,58 Cl, 7,66; N, 3,08.

Схема 53



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**53b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**53a**)

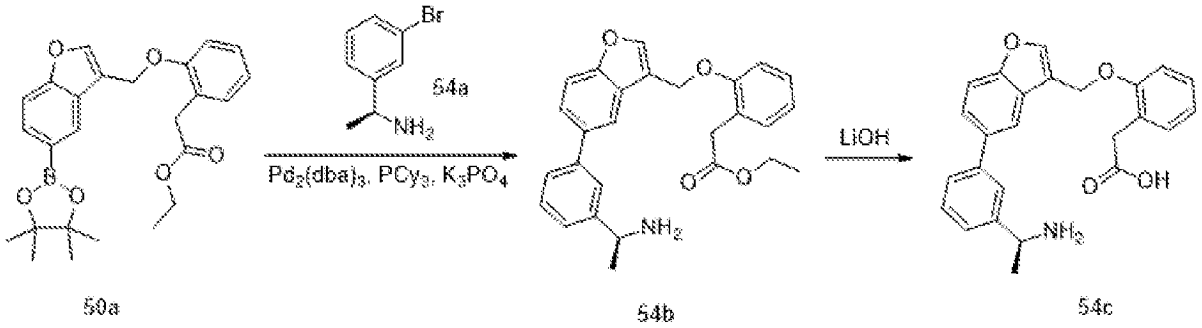
Соединение **53a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**) 350 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (+)-N-

((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**27b**) (297 мг, 1,203 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,68 мл, 1,36 ммоль), трициклогексилфосфин (67,5 мг, 0,24 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,5 мг, 0,080 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**53a**) (232 мг, 0,446 ммоль, выход 55%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**53b**)

Соединение **53b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-4 Схемы 39, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**53a**)) (232 мг, 0,446 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя HCl (4N в диоксане, 0,60 мл, 2,41 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 2 ч. Сложный эфир гидролизовали, используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и ТГФ (3 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**53b**) (81 мг, выход 47%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,36-4,22 (м, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 389,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{20}N_2O_4$. 1,85HCl. 2,5H_2O: C, 55,15; H, 5,40; Cl, 13,09; N, 5,59; найдено: C, 55,11; H, 5,09; Cl, 13,03; N, 5,63.

Схема 54



50a 54b 54c

Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**54c**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**54b**)

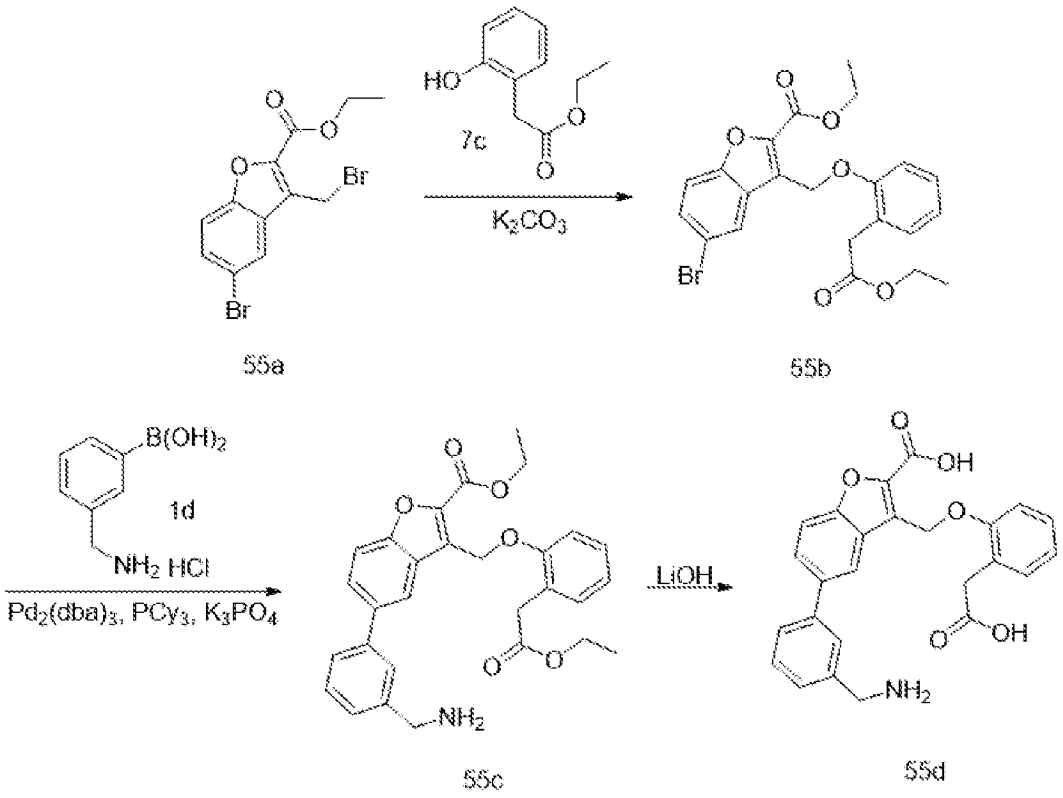
Соединение **54b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**50a**) (350 мг, 0,80 ммоль) в диоксане (3 мл), используя (S)-1-(3-бромфенил)этанамин (**54a**) (241 мг, 1,20 ммоль, CAS# 139305-96-7), 2М раствор K_3PO_4 (0,68 мл, 1,36 ммоль), трициклогексилфосфин (67,5 мг, 0,24 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,5 мг, 0,080 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**54b**) (167 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 430,2 (М+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**54c**)

Соединение **54c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат, (**54b**) (167 мг, 0,389 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**54c**) (52 мг, выход 16%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,06 (с, 1H), 7,97 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (с, J=1,9 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 3H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,24-7,11 (м, 3H), 6,86 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,48-4,33 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,8 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4.HCl.H_2O$: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; найдено: C, 65,76; H, 5,61; Cl, 7,59; N, 3,18.

Схема 55



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**55d**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**55b**)

Соединение **55b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из этил-5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилата (**55a**) (500 мг, 1,381 ммоль; CAS # 565192-82-7) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (286 мг, 1,588 ммоль), K_2CO_3 (668 мг, 4,83 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**55b**) (586 мг, выход 92%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,23 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**55c**)

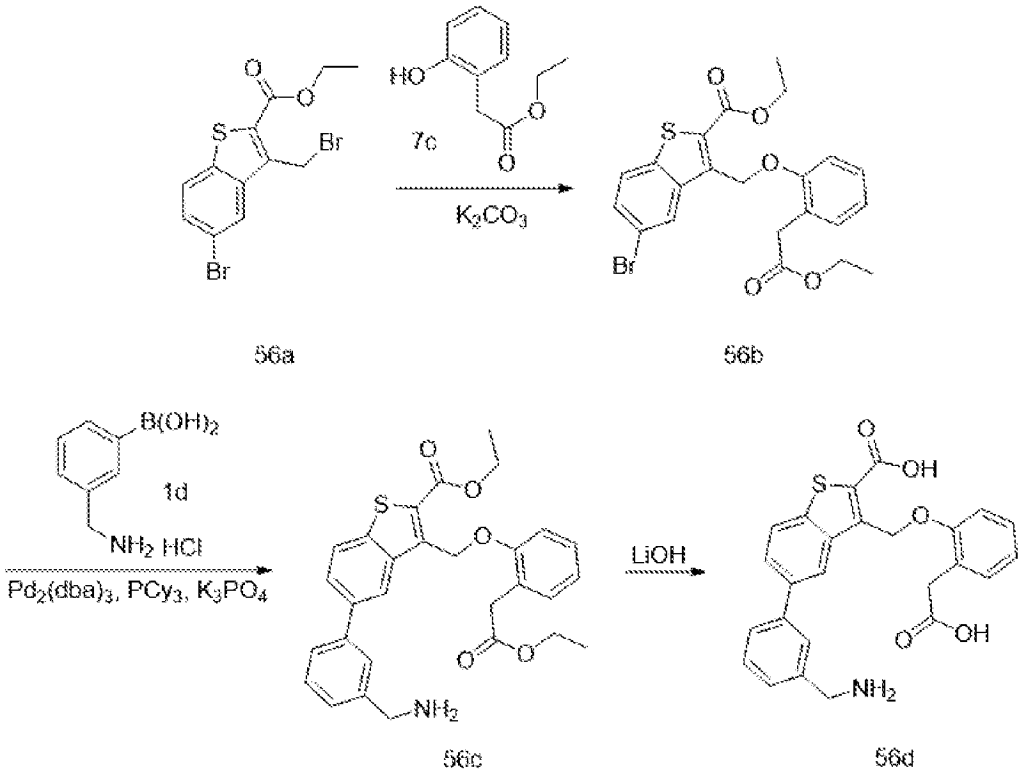
Соединение **55c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилаа (**55b**) (250 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (3 мл) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (152 мг, 0,81 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,46 мл, 0,92 ммоль), трициклогексилфосфин (60,8 мг, 0,22 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (99 мг, 0,11 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом

реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**55c**) (121 мг, выход 46%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**55d**)

Соединение **55d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**55c**) (121 мг, 0,248 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (136 мг, 3,25 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с последующей очисткой колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-40%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (**55d**) (52 мг, выход 22%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,52 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,92-7,81 (м, 3H), 7,73 (дт, J=7,0, 2,0 Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 3H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,1 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}NO_6$.HCl,2,25H_2O: C, 59,06; H, 5,25; Cl, 6,97; N, 2,75; найдено: C, 58,82; H, 5,13; Cl, 6,78; N, 2,80.

Схема 56



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-

(карбоксиметил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (**56d**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56b**)

Соединение **56b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из этил-5-бром-3-(бромметил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56a**) (500 мг, 1,322 ммоль; CAS # 31310-31-3) в ацетоне (12 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (274 мг, 1,521 ммоль), K_2CO_3 (640 мг, 4,63 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (**56b**) (478 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1Н), 7,31 (тд, J=7,8, 7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,25-7,16 (м, 2Н), 6,94 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1Н), 5,69 (с, 2Н), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,80 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Стадия-2: Получение этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56c**)

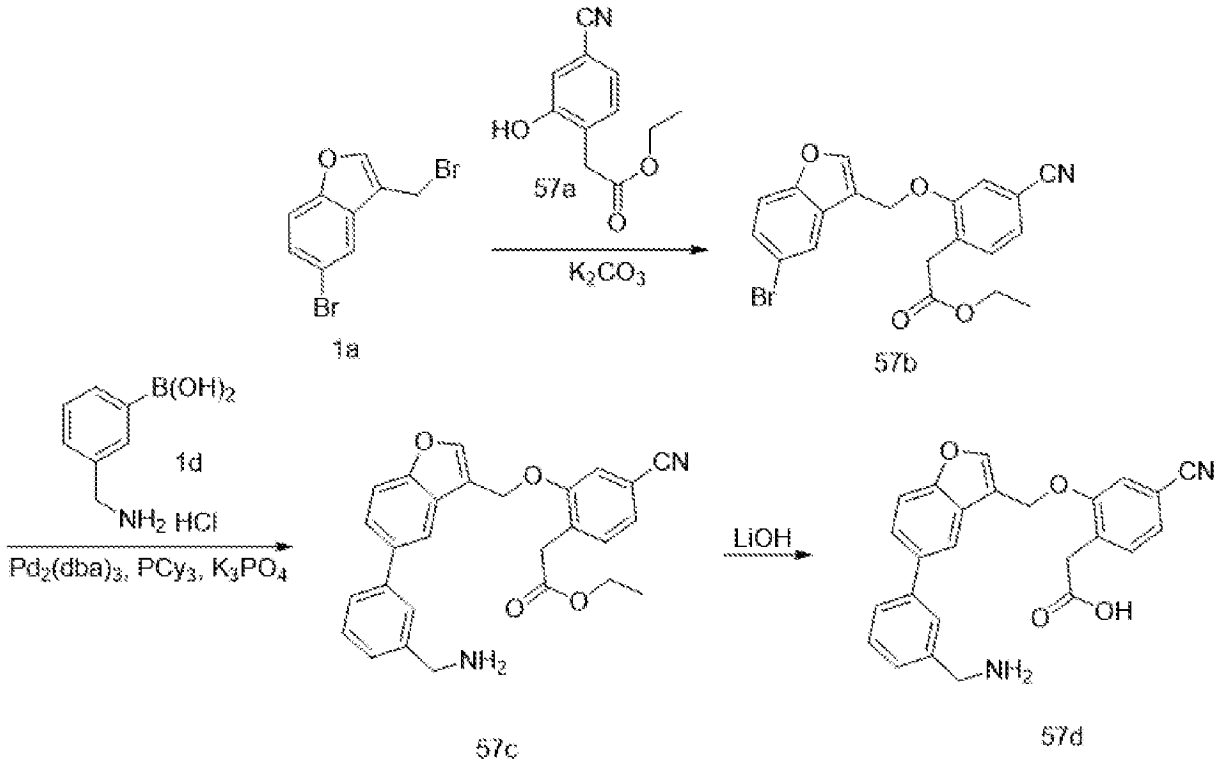
Соединение **56c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56b**) (250 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (147 мг, 0,786 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,45 мл, 0,89 ммоль), трициклогексилфосфин (58,7 мг, 0,21 ммоль) $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,11 ммоль) и нагревая при 135°С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (**56c**) (88 мг, выход 33%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 504,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (**56d**)

Соединение **56d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56c**) (88 мг, 0,175 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с последующей очисткой колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-40%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту (**56d**) (42 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,20 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,17 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,04 (с,

1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,66 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19-7,06 (м, 2H), 6,83 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,42 (с, 2H); МС (ИЭР+): 448,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}NO_5S$,1,25H_2O: C, 63,88; H, 5,04; N, 2,98; найдено: C, 63,82; H, 4,88; N, 3,09.

Схема 57



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**57d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57b**)

Соединение **57b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (300 мг, 1,035 ммоль) в ацетоне (5 мл), используя этил-2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**57a**) (244 мг, 1,190 ммоль), K_2CO_3 (500 мг, 3,62 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57b**) (235 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 447,9 (M+Cl).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57c**)

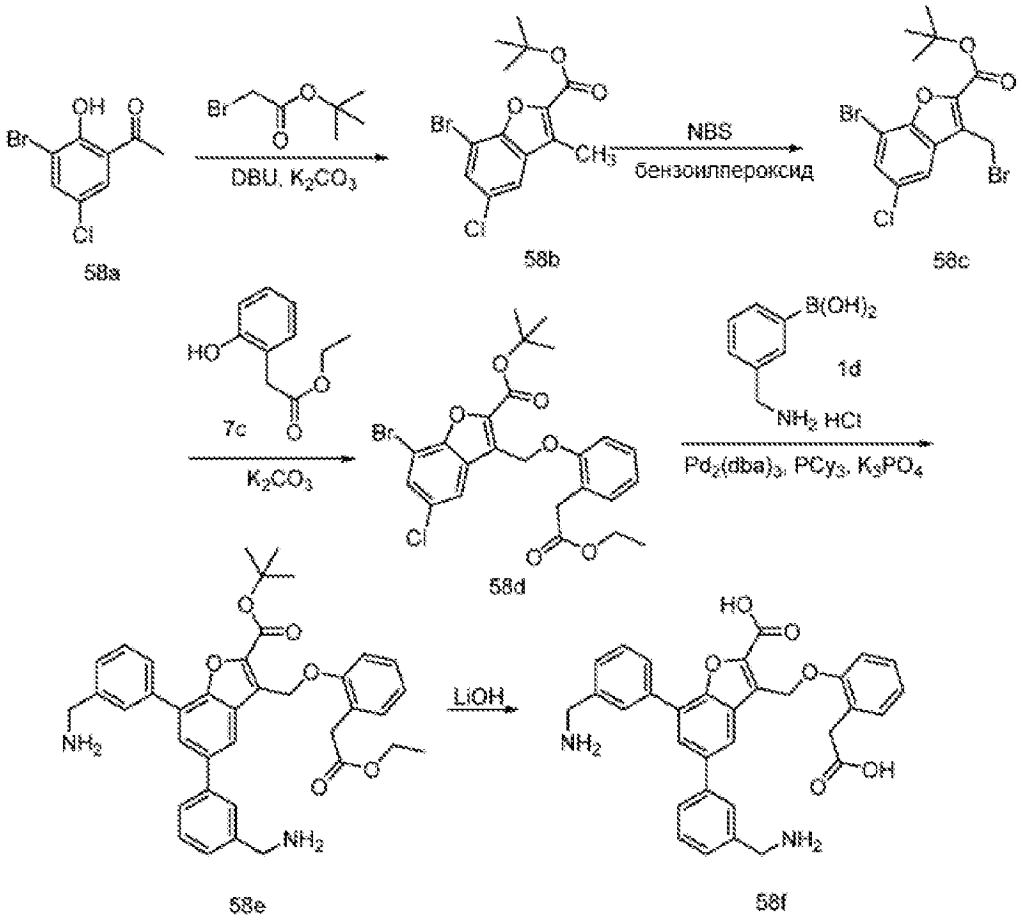
Соединение **57c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57b**) (235 мг, 0,57 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой

кислоты гидрохлорид (**1d**) (159 мг, 0,85 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,48 мл, 0,96 ммоль), трициклогексилфосфин (63,6 мг, 0,23 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (104 мг, 0,11 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетат (**57c**) (96 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 441,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**57d**)

Соединение **57d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57c**) (96 мг, 0,218 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (71 мг, 1,70 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)уксусную кислоту (**57d**) (15 мг, выход 6%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 4H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 3H), 5,43 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); МС (ИЭР+): 413,1 (М+1); IR: 2228,9 см$^{-1}$.

Схема 58



Получение 5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**58f**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-метилбензофуран-2-карбоксилата (**58b**)

К раствору 1-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)этанона (**58a**)(5 г, 20,04 ммоль; CAS # 59443-15-1) в ДМФА (50 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (4,30 г, 22,05 ммоль), K_2CO_3 (4,15 г, 30,1 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 50 °C. К данной смеси добавляли DBU (6,04 мл, 40,1 ммоль) нагревали при 100°C в течение 3 ч, гасили холодным раствором 1N HCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в ДХМ от 0-70%] с получением *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-метилбензофуран-2-карбоксилата (**58b**) (4,1 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,59 (с, 9H).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофуран-2-карбоксилата (**58c**)

К раствору *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-метилбензофуран-2-карбоксилата (**58b**) (300 мг, 0,868 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) добавляли NBS (170 мг, 0,955

ммоль) и бензоилпероксид (31,5 мг, 0,130 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Твердое вещество удаляли фильтрацией и промывали CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 5-10%] с получением *трет*-бутил-7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофуран-2-карбоксилата (**58c**) (350 мг, 0,824 ммоль, выход 95%) в виде прозрачного масла; ^{1}НЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,95 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,07 (с, 2Н), 1,62 (с, 9Н).

Стадия-3: Получение трет-бутил-7-бром-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**58d**)

Соединение **58d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из *трет*-бутил-7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофуран-2-карбоксилата (**58c**)(3 г, 7,07 ммоль) в ацетоне (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (1,464 г, 8,13 ммоль), K_2CO_3 (3,42 г, 24,73 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**58d**) (1,7 г, выход 46%) в виде желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97-7,91 (м, 2Н), 7,30 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,22 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1Н), 7,15 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1Н), 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1Н), 5,54 (с, 2Н), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,56 (с, 2Н), 1,56 (с, 9Н), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 544,90 (M+Na).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**58e**)

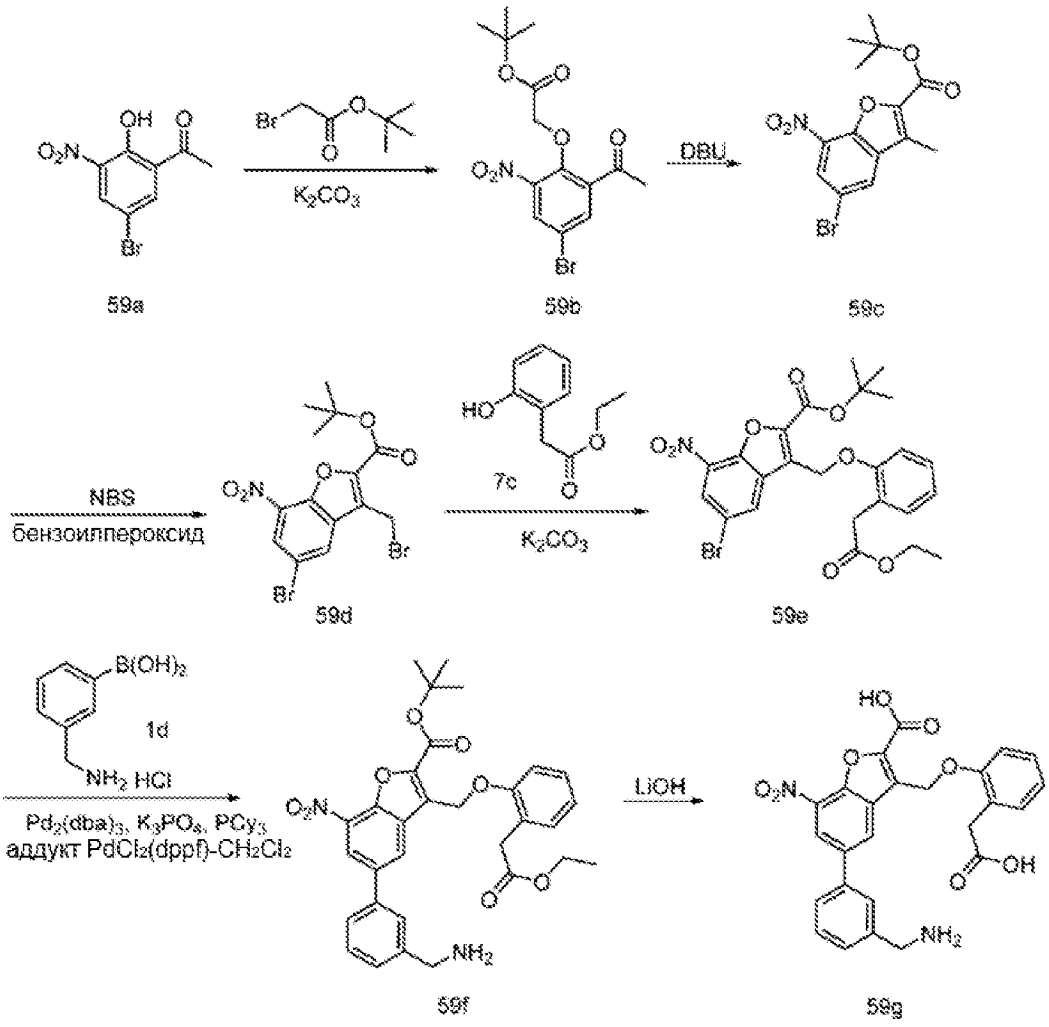
Соединение **58e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**58d**) (500 мг, 0,955 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (492 мг, 2,63 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,811 мл, 1,623 ммоль), трициклогексилфосфин (107 мг, 0,382 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (175 мг, 0,191 ммоль) и нагревая при 135°С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**58e**) (85 мг, выход 14%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 621,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**58f**)

Соединение **58f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**58e**) (85 мг, 0,137 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (120 мг, 2,86 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 60°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью

обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 5,7-бис(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**58f**) (37,5 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (с, 6H, D_2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 3H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,68-7,45 (м, 4H), 7,30-7,17 (м, 3H), 6,93 (т, J=6,7 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,16 (д, J=9,0 Гц, 4H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 537,1 (M+1); (ИЭР-): 535,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{32}H_{28}N_2O_6$,2HCl,2,5H_2O: C, 58,72; H, 5,39; Cl, 10,83; N, 4,28; найдено: C, 58,69; H, 5,29; Cl, 10,50; N, 4,62.

Схема 59



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоновой кислоты (**59g**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(2-ацетил-4-бром-6-нитрофенокси)ацетата (**59b**)

К раствору 1-(5-бром-2-гидрокси-3-нитрофенил)этанона (**59a**) (5 г, 19,23 ммоль; CAS # 70978-54-0) в ДМФА (50 мл) добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (4,50 г, 23,07 ммоль), K_2CO_3 (3,99 г, 28,8 ммоль) и нагревали в течение 3 ч при 50 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (300 мл), промывали

водой (3x), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением *трет*-бутил-2-(2-ацетил-4-бром-6-нитрофенокси)ацетата (**59b**) (5,9 г, выход 82%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-метил-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59c**)

К раствору *трет*-бутил-2-(2-ацетил-4-бром-6-нитрофенокси)ацетата (**59b**) (2,67 г, 7,14 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DBU (1,613 мл, 10,70 ммоль) и нагревали в течение 3 ч при 120 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (3x), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением *трет*-бутил-5-бром-3-метил-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59c**) (1,6 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59d**)

Соединение **59d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 58, из *трет*-бутил-5-бром-3-метил-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59c**) (500 мг, 1,404 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл), используя NBS (300 мг, 1,685 ммоль), бензоилпероксид (51,0 мг, 0,211 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 30 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилат (**59d**) (284 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,63 (с, 9H); МС (ИЭР+): 455,80 (M+Na).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59e**)

Соединение **59e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59d**) (1 г, 2,29 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,476 г, 2,64 ммоль), K_2CO_3 (1,11 г, 8,04 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилат (**59e**) (1,05 г, выход 85%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,26-7,14 (м, 2H), 7,01-6,91 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,57 (с, 9H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС

(ИЭР+): 555,9 и 558,0 (M+Na).

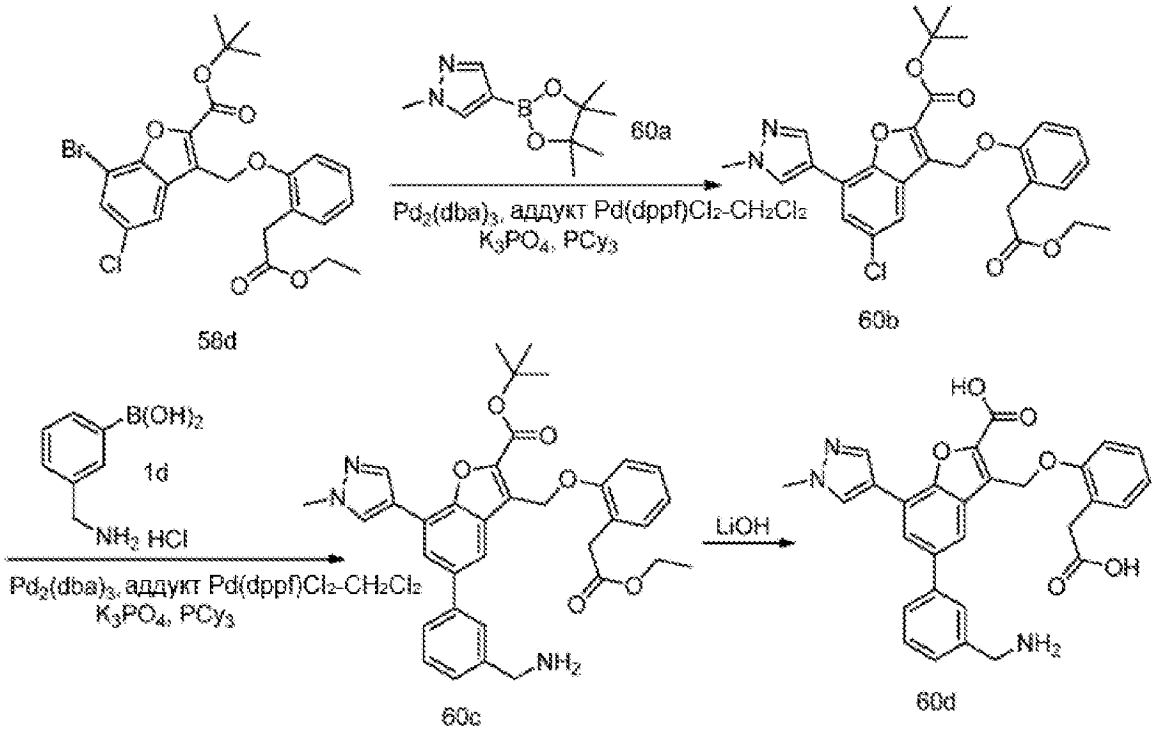
Стадия-5: Получение *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59f**)

Соединение **59f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59e**) (295 мг, 0,552 ммоль) в диоксане/ТГФ (5 мл, 1:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (207 мг, 1,104 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,104 мл, 2,208 ммоль), трициклогексилфосфин (46,4 мг, 0,166 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (50,6 мг, 0,055 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (45 мг, 0,055 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилат (**59f**) (202 мг, выход 65%) в виде желтого полутвердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,95 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,65 (к, J=6,5, 6,0 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,58 (с, 9H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 561,1 (M+1); (ИЭР-): 559,1 (M-1).

Стадия-6. Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоновой кислоты (**59g**)

Соединение **59g** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59f**) (202 мг, 0,360 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (70 мг, 1,656 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоновую кислоту (**59g**) соль HCl (35 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 2H), 8,49 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,99 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,57 (д, J=4,9 Гц, 2H), 7,29-7,16 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 477,0 (M+1); (ИЭР-): 475,0 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{20}N_2O_8$,0,9HCl,1,25H_2O: C, 56,47; H, 4,44; Cl, 6,00; N, 5,27; найдено: C, 56,21; H, 4,50; Cl, 5,99; N, 5,11.

Схема 60



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**60d**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилата (**60b**)

Соединение **60b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-7-бром-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**58d**) (980 мг, 1,871 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (**60a**) (1,17 г, 5,61 ммоль; CAS # 761446-44-0), 2 М раствор K_3PO_4 (3,74 мл, 7,48 ммоль), трициклогексилфосфин (105 мг, 0,374 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (171 мг, 0,187 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (153 мг, 0,187 ммоль) и нагревая при 80°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилат (**60b**) (729 мг, выход 74%) в виде желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,30 (тд, J=7,8, 7,4, 1,7 Гц, 1Н), 7,25-7,14 (м, 2Н), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 5,56 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,90 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 3,56 (с, 2Н), 1,59 (с, 9Н), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 525,0 и 527,0 (М+1).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилата (**60c**)

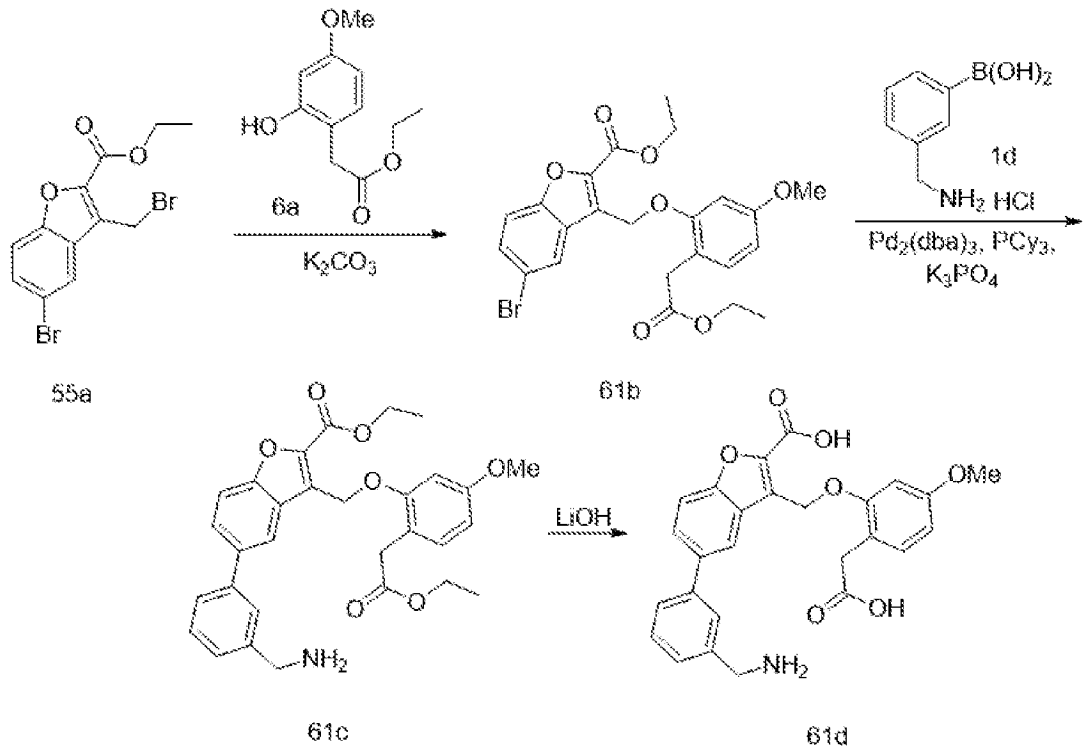
Соединение **60c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил-5-хлор-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилата (**60b**) (361 мг, 0,688 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (322 мг,

1,719 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,375 мл, 2,75 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,275 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (94 мг, 0,103 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (84 мг, 0,103 ммоль) и нагревая при 125°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилат (**60c**) (156 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 596,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**60d**)

Соединение **60d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоксилата (**60c**) (156 мг, 0,262 ммоль,) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (43 мг, 1,031 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая в течение 3 ч при 50 °C. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с последующей очисткой колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-40%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (**60d**) (36 мг, выход 10%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,12 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 12,15 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,46 (с, 1Н), 8,36 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 8,27 (с, 1Н), 8,14 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,00-7,93 (м, 2Н), 7,82 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,30-7,18 (м, 3Н), 6,98-6,88 (м, 1Н), 5,70 (с, 2Н), 4,17-4,08 (м, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 3,55 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 512,1 (М+1); (ИЭР-): 510,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{25}N_3O_6$,1,25HCl,2,25H_2O: C, 58,28; H, 5,19; Cl, 7,42; N, 7,03; найдено: C, 58,37; H, 5,43; Cl, 7,47; N, 7,02.

Схема 61



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-метоксифенокси)метил) бензофуран-2-карбоновой кислоты (**61d**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил) бензофуран-2-карбоксилата (**61b**)

Соединение **61b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из этил-5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилата (**55a**) (500 мг, 1,381 ммоль; CAS # 76322-29-7) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (334 мг, 1,588 ммоль), K_2CO_3 (668 мг, 4,83 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**61b**) (320 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 491,0 и 493,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**61c**)

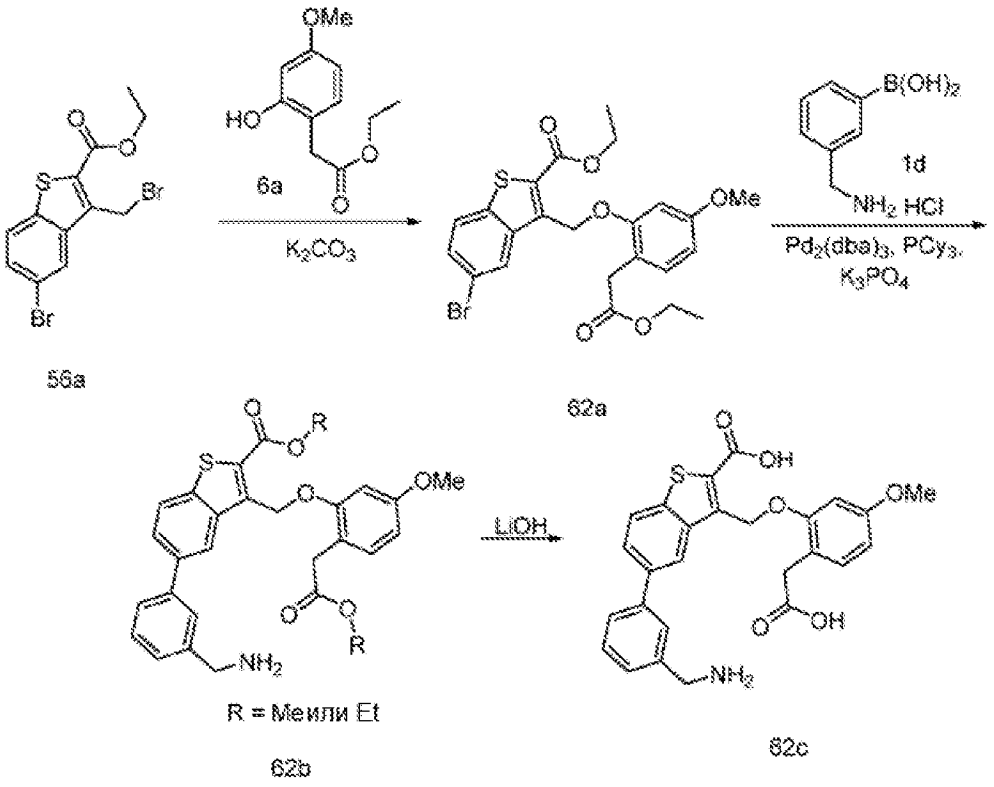
Соединение **61c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**61b**) (320 мг, 0,651 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (183 мг, 0,977 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,554 мл, 1,107 ммоль), трициклогексилфосфин (73,1 мг, 0,261 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (119 мг, 0,130 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в

микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**61c**) (134 мг, выход 40%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 518,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**61d**)

Соединение **61d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**61c**) (134 мг, 0,259 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (168 мг, 4,01 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (**61d**) (16 мг, выход 5%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,32 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, J=4,3 Гц, 3H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,43 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,45 (с, 2H); МС (ИЭР+): 462,1 (M+1); (ИЭР-): 460,0 (M-1).

Схема 62



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-

метоксифенокси)метил)бензо[b] тиофен-2-карбоновой кислоты (**62c**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**62a**)

Соединение **62a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из этил-5-бром-3-(бромметил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**56a**) (650 мг, 1,719 ммоль) в ацетоне (12 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (416 мг, 1,977 ммоль), K_2CO_3 (832 мг, 6,02 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (**62a**) (375 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 507,0 и 509,0 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**62b**)

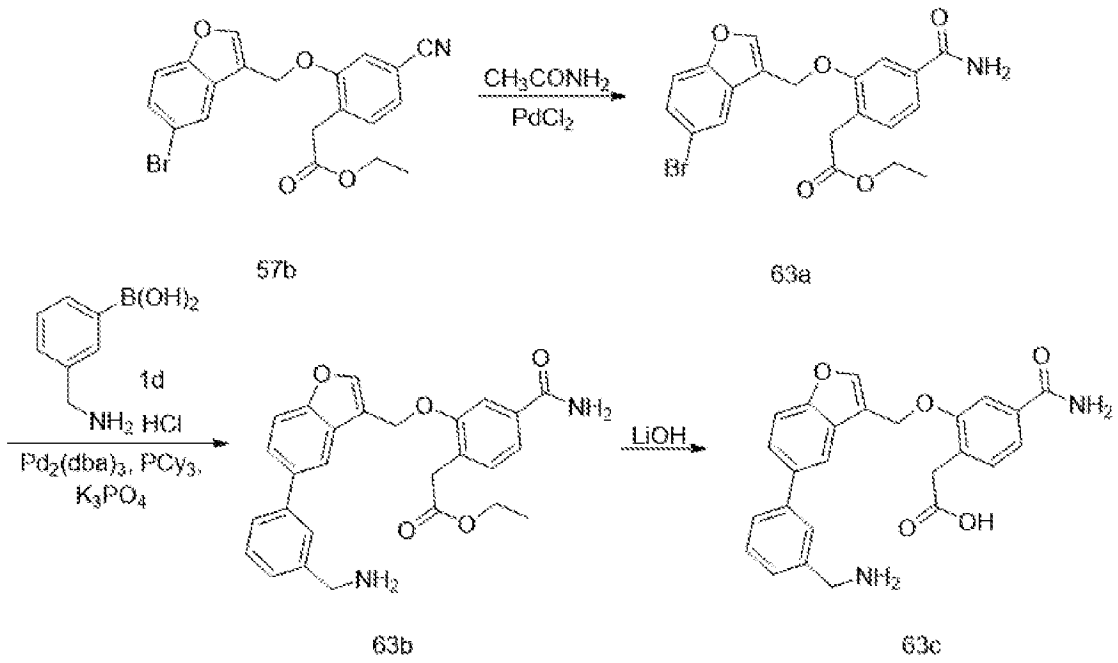
Соединение **62b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**62a**) (375 мг, 0,739 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (208 мг, 1,109 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,628 мл, 1,256 ммоль), трициклогексилфосфин (83 мг, 0,296 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (135 мг, 0,148 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] смеси, содержащие этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((5-метокси-2-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат и метил/этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (**62b**) (86 мг, выход23%) в виде прозрачного масла, МС (ИЭР+): 520,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (**62c**)

Соединение **62c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата (**62b**) (201 мг, 0,468 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (119 мг, 2,83 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)-5-метоксифенокси)метил)бензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту (**62c**) (5 мг, выход 1,4%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,45 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд,

J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,18-4,09 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,37 (с, 2H); МС (ИЭР+): 478,0 (M+1); (ИЭР-): 476,0 (M-1).

Схема 63



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (**63c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (**63a**)

Смесь ацетамида (342 мг, 5,79 ммоль), хлорида палладия (II) (25,7 мг, 0,145 ммоль) и этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57b**) (400 мг, 0,966 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетат (**63a**) (360 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (**63b**)

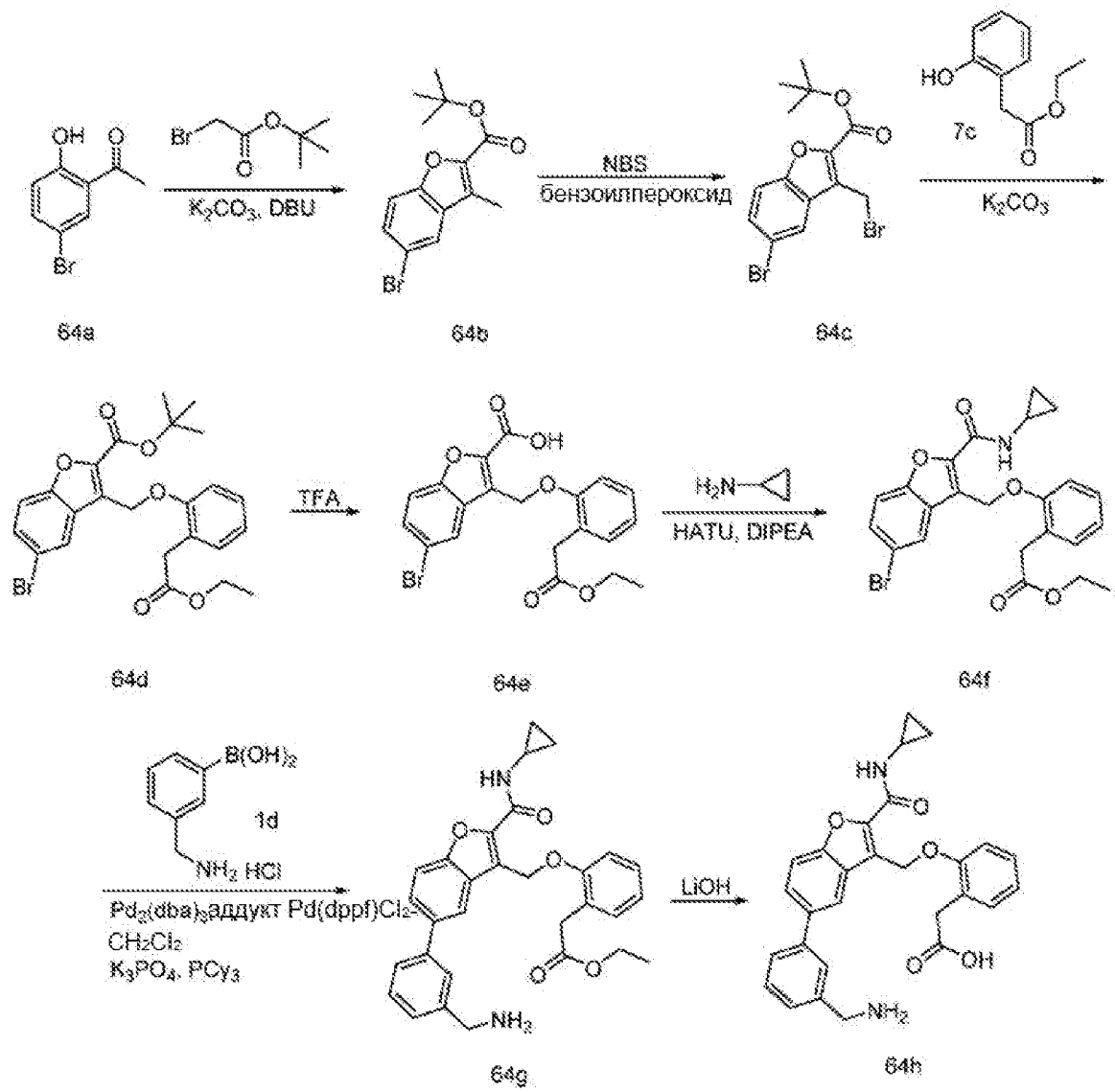
Соединение **63b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (**63a**) (360 мг, 0,833 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (234 мг, 1,249 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,708 мл, 1,416 ммоль), трициклогексилфосфин (93 мг, 0,333 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (153 мг, 0,167 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после

обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетат (**63b**) (36 мг, выход 9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 459,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусной кислоты (**63c**)

Соединение **63c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)ацетата (**63b**) (36 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (34,9 мг, 0,833 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-карбамоилфенил)уксусную кислоту (**63c**) (1,1 мг, выход 0,307%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,81-7,62 (м, 4H), 7,56-7,38 (м, 4H), 7,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,12 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ИЭР+): 431,0 (M+1).

Схема 64



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64h**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-метилбензофуран-2-карбоксилата (**64b**)

Соединение **64b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 58, из 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этанона (**64a**) (10 г, 46,5 ммоль; CAS # 1450-75-5) в ДМФА(50 мл), используя *трет*-бутил-2-бромацетат (10,88 г, 55,8 ммоль), K_2CO_3 (9,64 г, 69,8 ммоль), DBU (10,51 мл, 69,8 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] *трет*-бутил-5-бром-3-метилбензофуран-2-карбоксилат (**64b**) (10,1 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$-d) δ 7,73 (д, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,64 (с, 9H).

Стадия-2: Получение трет-бутил-5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилата (**64c**)

Соединение **64c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 58, из трет-бутил-5-бром-3-метилбензофуран-2-карбоксилата (**64b**) (5 г, 16,07 ммоль) в тетрахлориде углерода (20 мл), используя NBS (3,15 г, 17,68 ммоль), бензоилпероксид (0,584 г, 2,410 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 5-10%] *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилат (**64c**) (5 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 1,60 (с, 9H).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**64d**)

Соединение **64d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилата (**64c**) (2,5 г, 6,41 ммоль) в ацетоне (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (1,328 г, 7,37 ммоль), K_2CO_3 (3,10 г, 22,43 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**64d**) (1,4 г, выход 45%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 2H), 7,36-7,24 (м, 1H), 7,22 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,56 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 510,90 (M+Na).

Стадия-4: Получение 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**64e**)

Соединение **64e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**64d**) (2,2 г, 4,50 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя ТФУ (1,732 мл, 22,5 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH в гексане от 0-100%] 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (**64e**)(1,68 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,17 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77-7,63 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64f**)

Соединение **64f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**64e**) (500 мг, 1,154 ммоль) в ДМФА (30 мл), используя циклопропиламин (0,098 мл, 1,385 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,302 мл, 1,731 ммоль), 2-

(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (527 мг, 1,385 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**64f**) (520 мг, выход 95%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,95 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,27 (тд, J=7,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,90 (ддт, J=11,5, 7,0, 4,3 Гц, 1H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,74-0,58 (м, 4H).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64g**)

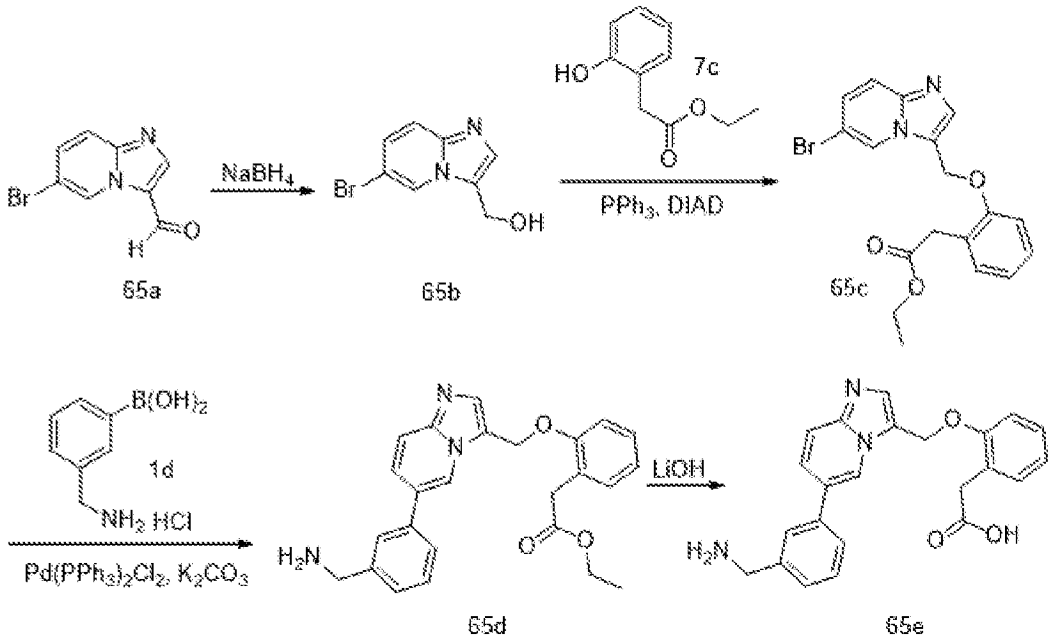
Соединение **64g** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64f**) (320 мг, 0,677 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение 1:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (254 мг, 1,355 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,355 мл, 2,71 ммоль), трициклогексилфосфин (38,0 мг, 0,135 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (55,3 мг, 0,068 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (62,0 мг, 0,068 ммоль) и нагревая при 95°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**64g**) (181 мг, выход 54%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,91 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,65 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,75-0,66 (м, 4H); МС (ИЭР+): 499,1 (M+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64h**)

Соединение **64h** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64g**) (181 мг, 0,363 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (85 мг, 2,032 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(циклопропилкарбамоил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64h**) (114 мг, 67% выход) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,94 (д, J=4,6 Гц, 1H, D2O обменивающийся), 8,50 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 7,58-7,43 (м, 2H), 7,29-7,12 (м,

3H), 6,95-6,84 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,10 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 0,80-0,63 (м, 4H); МС (ИЭР+): 471,0 (M+1); (ИЭР-): 469,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{26}N_2O_5$,1,25HCl,2,75H_2O: C, 59,46; H, 5,84; Cl, 7,83; N, 4,95; найдено: C, 59,09; H, 5,59; Cl, 7,84; N, 4,88.

Схема 65



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65e**)

Стадия-1: Получение (6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метанола (**65b**)

К раствору 6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида (**65a**) (1 г, 4,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (0,336 г, 8,89 ммоль) в течение периода 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение периода 30 мин. Реакционную смесь гасили ацетоном (1 мл) перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водой (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (2×20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г) элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 100%] с получением (6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метанола (**65b**) (0,6 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,65 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=9,6, 0,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (дд, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 5,30 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,80 (д, J=5,5 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 227,00 (M+1)

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65c**)

К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (0,381 г, 1,453 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (0,262 г, 1,453 ммоль) и (6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метанола (**65b**) (0,3 г, 1,321 ммоль) в ТГФ при 0°C по каплям добавляли

диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (0,283 мл, 1,453 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] с получением этил-2-(2-((6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65c**) (0,35 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98-7,76 (м, 1H), 7,49-7,13 (м, 6H), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,3 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 0,91 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 389,00 (M+1).

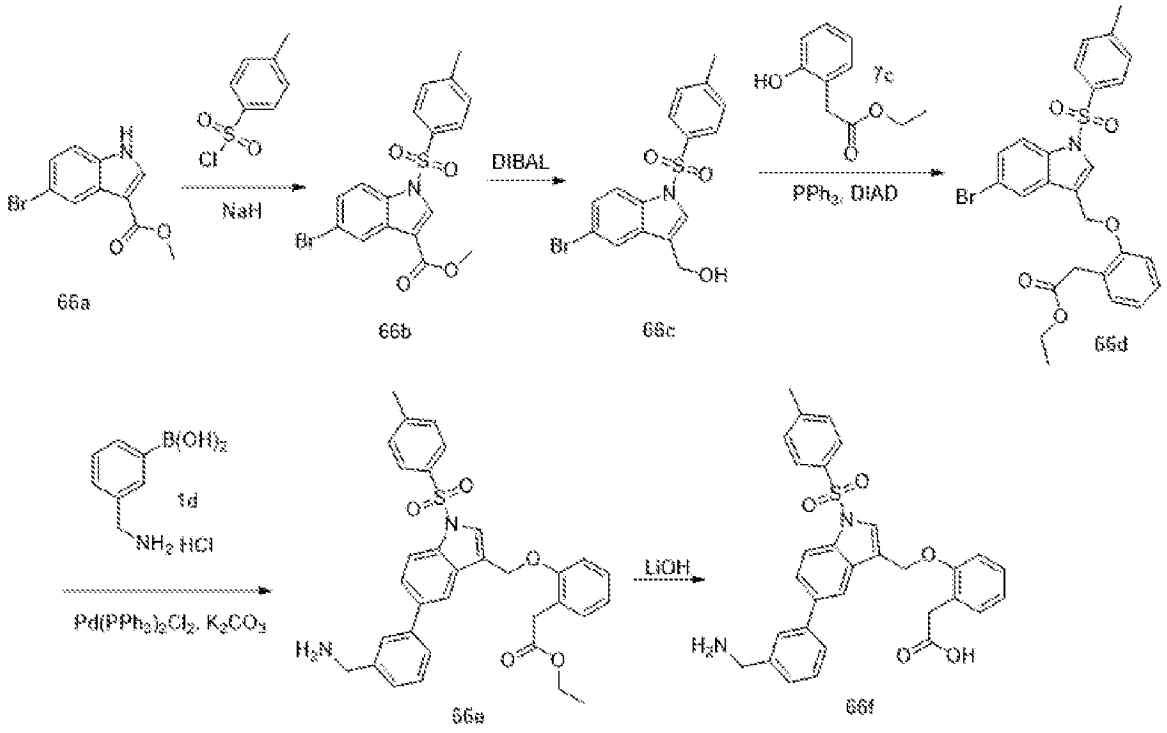
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65d**)

Соединение **65d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65c**) (0,35 г, 0,899 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,337 г, 1,798 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,095 г, 0,135 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,373 г, 2,70 ммоль) в воде (2 мл) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**65d**) (0,15 г, выход 40%) в виде красного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,74-7,63 (м, 3H), 7,60 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,60 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 0,77 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65e**)

Соединение **65e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65d**) (0,15 г, 0,361 ммоль) в ТГФ/МеОН (каждый 4 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,061 г, 1,444 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 15 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] соль HCl 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65e**) (0,09 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,18 (с, 1H), 8,65 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,34 (д, J=13,5 Гц, 2H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,89 (дк, J=5,5, 3,7, 2,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,41-7,25 (м, 2H), 7,21 (дд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,14 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,10 (M+1); Анализ рассчитывали для: $C_{23}H_{21}N_3O_3$,2HCl,2,75H_2O. C, 54,18; H, 5,63; Cl, 13,90; N, 8,24; найдено: C, 54,12; H, 5,66; Cl, 13,81; N, 8,33.

Схема 66



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**66f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-тозил-1H-индол-3-карбоксилата (**66b**)

К раствору метил-5-бром-1H-индол-3-карбоксилата (**66a**) (3 г, 11,81 ммоль; CAS # 773873-77-1) в ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (1,417 г, 35,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (6,75 г, 35,4 ммоль) при 0 °C, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь выливали в EtOAc и подкисляли 3M HCl. Отделенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] с получением метил-5-бром-1-тозил-1H-индол-3-карбоксилата (**66b**) (3,5 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); МС (ИЭР+): 407,90 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метанола (**66c**)

Соединение **66c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-4 Схемы 3, из метил-5-бром-1-тозил-1H-индол-3-карбоксилата (**66b**) (0,5 г, 1,225 ммоль), используя DIBAL-H (1M в ДХМ, 3,06 мл, 3,06 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (15 мл), фторида натрия (2 г) и раствора сегнетовой соли (20 мл). Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и перемешивали энергично в течение 1 часа. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной

флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EA/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] (5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метанол (**66c**) (0,4 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91-7,81 (м, 4H), 7,70 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (к, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J=1,3 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 401,90 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**66d**)

Соединение **66d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метанола (**66c**) (1,1 г, 2,89 ммоль) в ТГФ при 0 °C, используя трифенилфосфин (0,835 г, 3,18 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,573 г, 3,18 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (0,619 мл, 3,18 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**66d**) (1,0 г, выход 64%) в виде белого сиропа; МС (ИЭР+): 564,00 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**66e**)

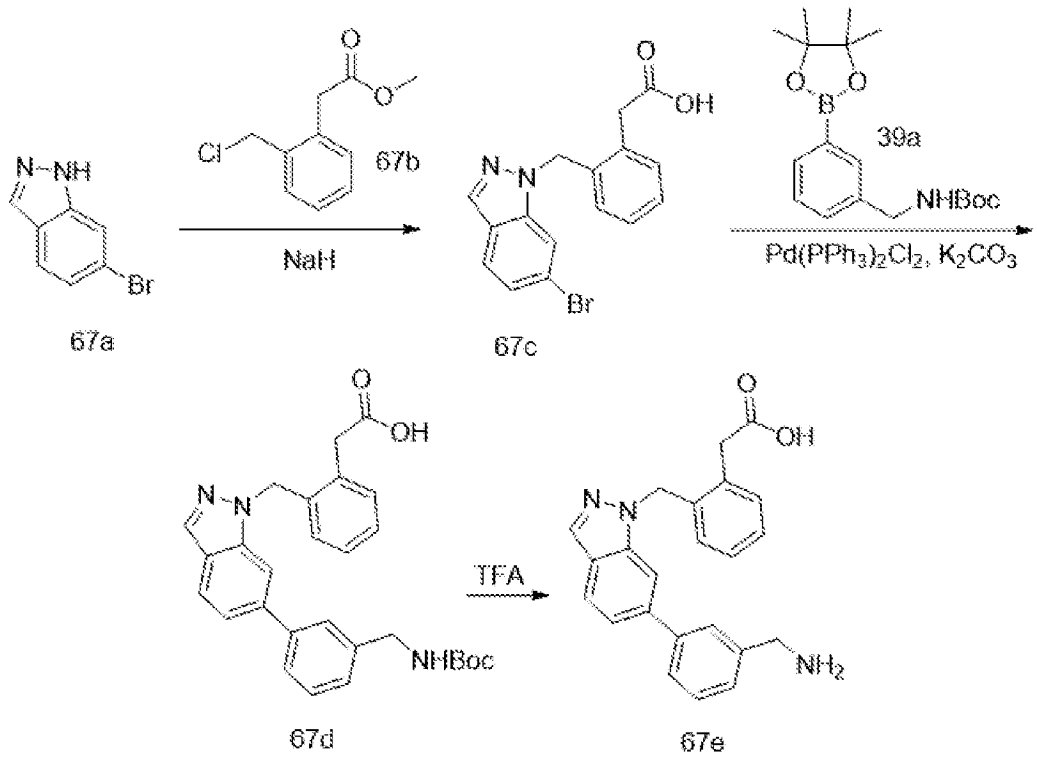
Соединение **66e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**66d**) (1 г, 1,844 ммоль) в диоксане (9 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,691 г, 3,69 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,194 г, 0,277 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,764 г, 5,53 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 90 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**66e**) (0,45 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 569,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**66f**)

Соединение **66f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**66e**) (0,15 г, 0,264 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, соотношение: 1 : 1), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,044 г, 1,055 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-тозил-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**66f**) (0,08 г, выход 56%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89-7,82 (м, 3H), 7,71 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 2H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,30-7,12 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,09 (с,

2H), 3,54 (с, 2H), 2,32 (с, 3H);; МС (ИЭР+): 541,10 (M+1); Анализ рассчитывали для: $C_{31}H_{28}N_2O_5S.HCl,1,25H_2O$. C, 62,10; H, 5,30; Cl, 5,91; N, 4,67; найдено: C, 61,98; H, 5,32; Cl, 5,97; N, 4,75.

Схема 67



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67e**)

Стадия-1: Получение 2-(2-((6-бром-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67c**)

К раствору метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетата (**67b**) (1008 мг, 5,08 ммоль) и 6-бром-1H-индазола (**67a**) (500 мг, 2,54 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (203 мг, 5,08 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали при комнатной температуре. По завершении реакции смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г) элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] с получением 2-(2-((6-бром-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67c**) (244 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,54 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,13 (тд, J=7,3, 1,9 Гц, 2H), 6,60 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,86 (с, 2H).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67d**)

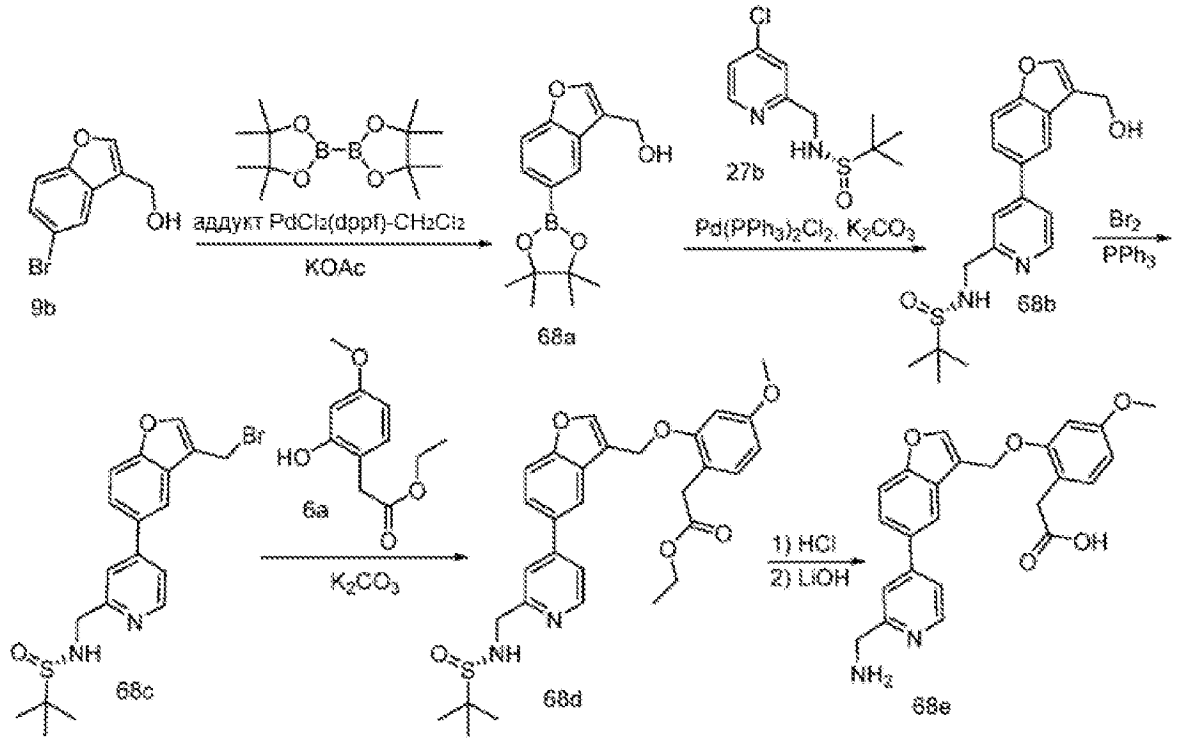
Соединение **67d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из 2-(2-((6-бром-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67c**) (244 мг,

0,707 ммоль) в диоксане (8 мл), используя *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**39a**) (236 мг, 0,707 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (74,4 мг, 0,106 ммоль) и раствор K_2CO_3 (293 мг, 2,121 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 90 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] 2-(2-((6-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (**67d**) (247 мг, выход 74%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67e**)

К раствору 2-(2-((6-(3-(((*трет-бутокси*карбонил)амино)метил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67d**) (247 мг, 0,524 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (5 мл, 0,524 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и концентрировали досуха под вакуумом. Полученный остаток очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с получением 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**67e**) (21 мг, выход 11%) гидрохлоридной соли в виде твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,94-7,89 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 3H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 1H), 6,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,90 (с, 2H); МС (ИЭР+): 372,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{21}N_3O_2$ 1,1HCl,1,6H_2O: C, 62,73; H, 5,79; Cl, 8,86; N, 9,54; найдено: C, 62,85; H, 5,47; Cl, 8,60; N, 9,63.

Схема 68



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**68e**)

Стадия-1: Получение (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метанола (**68a**)

Соединение **68a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 27 из (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**) (1,5 г, 6,61 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя BisPin (2,52 г, 9,91 ммоль), ацетат калия (1,945 г, 19,82 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,539 г, 0,661 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метанол (**68a**) (1,8 г, выход 99%) в виде светло-коричневого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 2H), 5,21 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=5,4, 1,1 Гц, 2H), 1,32 (с, 12H).

Стадия-2: Получение (+)-N-((4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**68b**)

Соединение **68b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-8 Схемы 3, из (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метанола (**68a**) (900 мг, 3,28 ммоль) в диоксане (24 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**27b**) (891 мг, 3,61 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (346 мг, 0,492 ммоль), раствор K_2CO_3 (1361 мг, 9,85 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая реакционную смесь при 100 °C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-30%] с получением (+)-N-((4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**68b**) (807 мг, выход 69%) в виде коричневого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 5,98 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 2H), 4,35 (дд, J=6,1, 2,9 Гц, 2H), 1,19 (с, 9H); МС (ИЭР+): 359,1 (M+1); Оптическое вращение [α]D=+30,0 (c=0,1, MeOH).

Стадия-3: Получение N-((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**68c**)

К раствору трифенилфосфина (234 мг, 0,893 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C добавляли бром (0,046 мл, 0,893 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К нему добавляли (+)-N-((4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**68b**) (200 мг, 0,558 ммоль) в ДХМ (6 мл) в течение периода 5 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию гасили раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), дихлорметаном (25 мл). Отделенный органический слой промывали водой (15 мл), солевым раствором (15 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-40%] с получением N-

((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**68c**) (35 мг, выход 15%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,66 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,99 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,37 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 2H), 1,20 (с, 9H).

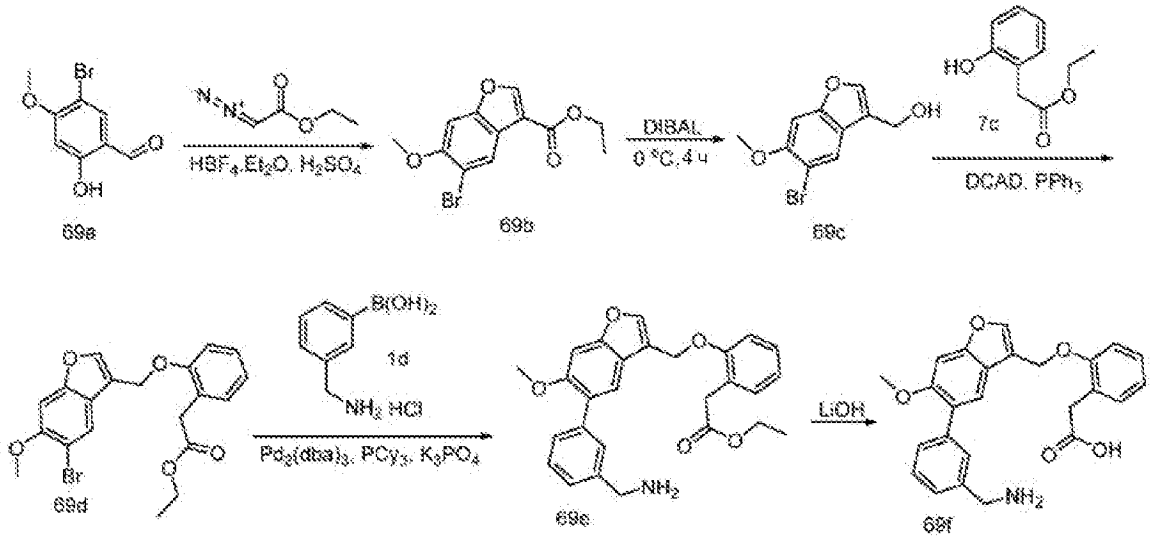
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**68d**)

Соединение **68d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 1, из N-((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**68c**) (32 мг, 0,076 ммоль) в ацетоне (2 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (18,4 мг, 0,087 ммоль), K_2CO_3 (31,5 мг, 0,228 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**68d**) (5 мг, выход 12%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,50 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=5,3, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,46 (д, J=3,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,22 (с, 9H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 551,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**68e**)

Соединение **68e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-4 Схемы 39, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (5 мг, 9,08 мкмоль) (**68d**) в ТГФ (0,6 мл), используя HCl (4M в 1,4-диоксане, 4,54 мкл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Сложный эфир гидролизовали в ТГФ (0,40 мл), ацетонитрил (0,2 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (0,082 мл, 0,082 ммоль) перемешивая при комнатной температуре в течение 36 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусную кислоту (**68e**) (1,1 мг, выход 29%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,76 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,21 (т, J=2,2 Гц, 2H), 8,09 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 419,1 (M+1).

Схема 69



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**69f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-6-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**69b**)

К раствору 5-бром-2-гидрокси-4-метоксибензальдегида (**69a**) (2,5 г, 10,82 ммоль; CAS # 57543-36-9) в ДХМ (25 мл) добавляли $HBF_4.Et_2O$ (0,268 мл, 1,082 ммоль) с последующим добавлением раствора этилдиазоацетата (15% в толуоле) (11,97 мл, 17,31 ммоль; CAS # 623-73-4) при комн. темп. [Осторожно: после добавления выделялся газ]. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и концентрировали досуха с получением коричневого густого масла. К полученному маслу медленно добавляли серную кислоту (1,442 мл, 27,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл), $NaHCO_3$ (6 г) и перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [C-18 колонка, 150 г, элюируя 0,1% водной HCl в воде и ацетонитриле от 0-100%] с получением этил-5-бром-6-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**69b**) (0,97 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение (5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**69c**)

К перемешиваемому раствору этил-5-бром-6-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**69b**) (465 мг, 1,555 ммоль) в ДХМ (2,59 мл) добавляли 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,89 мл, 3,89 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и разбавляли EtOAc (20 мл). Реакционную смесь гасили последовательным добавлением H_2O (0,16 мл), 15% водным раствором NaOH (0,16 мл), H_2O (0,39 мл) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, с последующим

добавлением безводного $MgSO_4$ (0,6 г) и перемешивая в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали, и остаток промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением (5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**69c**) (233 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,18 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=5,7, 1,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69d**)

Соединение **69d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**69c**)(230 мг, 0,895 ммоль), используя трифенилфосфин (258 мг, 0,984 ммоль), раствор этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**)(0,177 г, 0,984 ммоль) в ДХМ (10 мл), раствор DCAD (361 мг, 0,984 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**69d**) (205 мг, выход 55%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69e**)

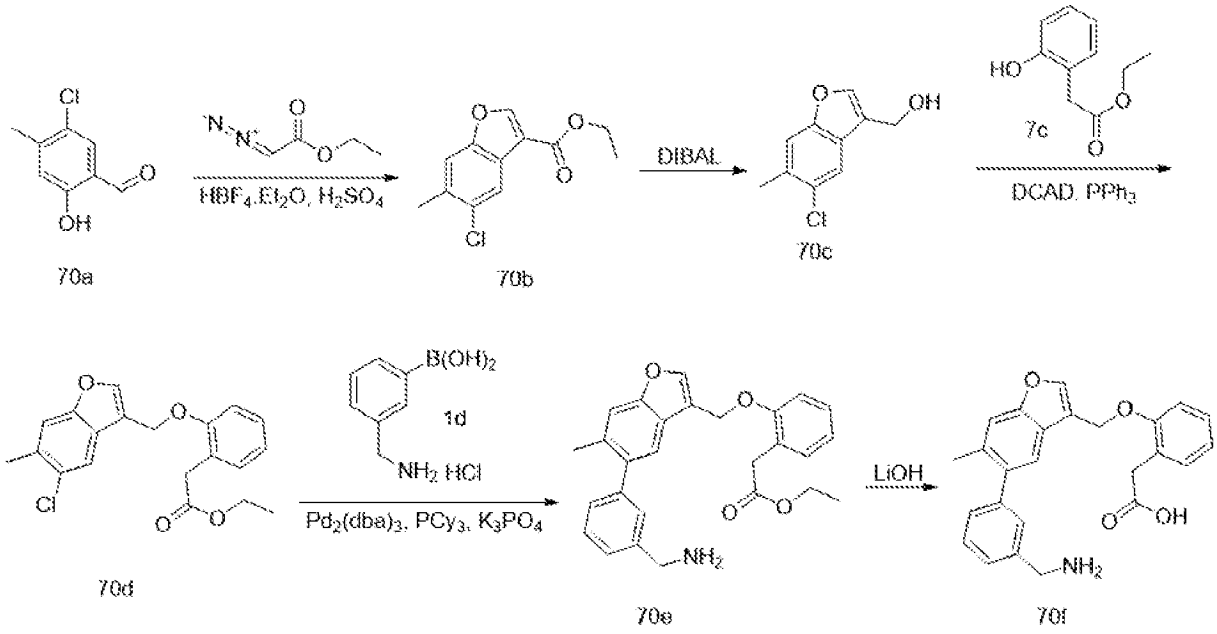
Соединение **69e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69d**) (250 мг, 0,596 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (134 мг, 0,716 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,624 мл, 0,811 ммоль), трициклогексилфосфин (40,1 мг, 0,143 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43,7 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**69e**) (21 мг, 0,047 ммоль, выход 10%); МС (ИЭР+): 446,10 (M+1);

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**69f**)

Соединение **69f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69e**) (20 мг, 0,045 ммоль) в ТГФ/ацетонитриле (0,6 мл; соотношение 2:1), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,224 мл, 0,224 ммоль) и перемешивая в течение 35 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18

колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**69f**) (12 мг, выход 64%) соль HCl в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,92 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (тд, J=6,4, 3,4 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,23-7,06 (м, 3H), 6,84 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,46 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1(M+1); (ИЭР-): 416,1 (M-1).

Схема 70



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**70f**)

Стадия-1: Получение этил-5-хлор-6-метилбензофуран-3-карбоксилата (**70b**)

Соединение **70b** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 Схемы 69, из 5-хлор-2-гидрокси-4-метилбензальдегида (**70a**) (2,5 г, 14,65 ммоль; CAS # 3328-68-5) в ДХМ (25 мл), используя $HBF_4.Et_2O$ (0,363 мл, 1,465 ммоль), этилдиазоацетат (15% в толуоле) (16,21 мл, 23,45 ммоль), серную кислоту (1,953 мл, 36,6 ммоль). Это дало после обработки и очистки [C-18 колонка (150 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] этил-5-хлор-6-метилбензофуран-3-карбоксилат (**70b**) (1,3 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение (5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метанола (**70c**)

Соединение **70c** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-хлор-6-метилбензофуран-3-карбоксилата (**70b**) (1,25 г, 5,24 ммоль) в ДХМ (8,73 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (13,09 мл, 13,09 ммоль) и перемешивая при 0 °C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки флэш-колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метанол (**70c**) (910 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 5,19 (т, J=5,6

Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**70d**)

Соединение **70d** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 65, из (5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метанола (**70c**) (300 мг, 1,526 ммоль), используя трифенилфосфин (440 мг, 1,678 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (302 мг, 1,678 ммоль) в ДХМ (10 мл) и DCAD (616 мг, 1,678 ммоль) в ДХМ (10 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**70d**) (159 мг, выход 29%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,29 (тд, J=7,8, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=9,4, 7,9, 1,4 Гц, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

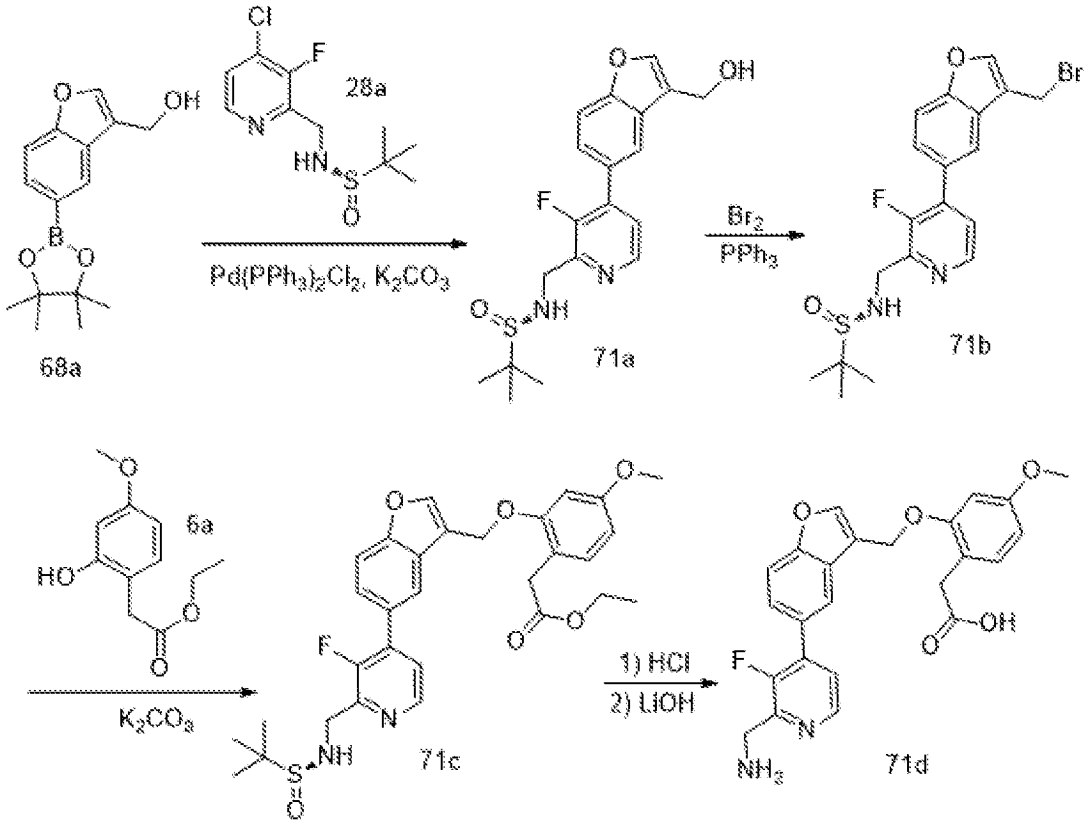
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**70e**)

Соединение **70e** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**70d**) (150 мг, 0,418 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (118 мг, 0,627 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,547 мл, 0,711 ммоль), трициклогексилфосфин (35,2 мг, 0,125 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**70e**) (48 мг, выход 27%); МС (ИЭР+): 430,1 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**70f**)

Соединение **70f** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**70e**) (47 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ/ацетонитриле (1,05 мл; соотношение 2:1), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,438 мл, 0,438 ммоль) и перемешивая в течение 35 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-6-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**70f**) (17 мг, выход 39%) соль HCl; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,39 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,03 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 4H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,29-7,13 (м, 3H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,34 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1(М+1); (ИЭР-): 400,1 (М-1).

Схема 71



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**)

Стадия-1: Получение N-((3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**71a**)

Соединение **71a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метанола (**68a**) (900 мг, 3,28 ммоль) в диоксане (24 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**28a**) (956 мг, 3,61 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (346 мг, 0,492 ммоль), раствор K_2CO_3 (1361 мг, 9,85 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 100 °C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-30%] N-((3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**71a**) (840 мг, выход 68%) в виде коричневого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 5,82 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 2H), 4,39 (дд, J=5,9, 2,2 Гц, 2H), 1,12 (с, 9H); МС (ИЭР+) 377,10 (M+1).

Стадия-2: Получение N-((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**71b**)

Соединение **71b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 68, из N-((3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**71a**) (600 мг, 1,594 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя бром

(0,103 мл, 1,992 ммоль), трифенилфосфин (523 мг, 1,992 ммоль) в ДХМ (10 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-40%] N-((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**71b**) (210 мг, выход 30%) в виде бледно-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,83 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,40 (дд, J=5,8, 2,2 Гц, 2H), 1,12 (с, 9H).

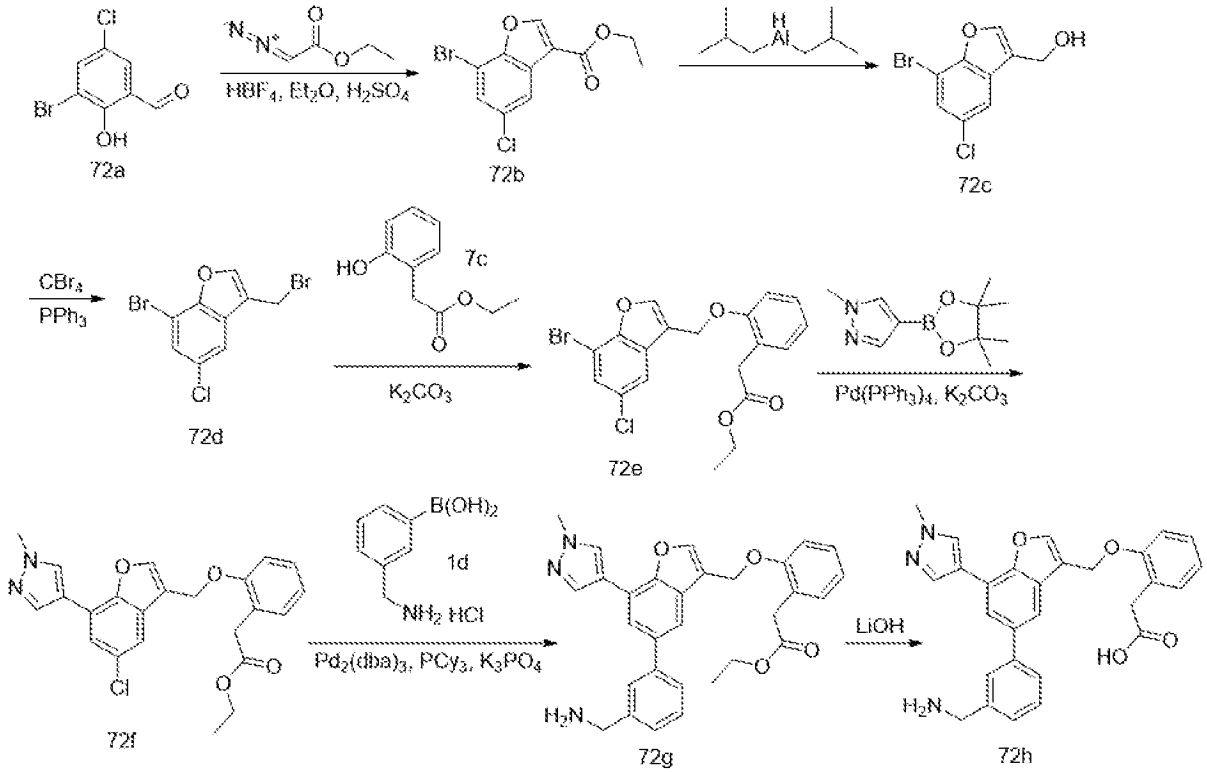
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71c**)

Соединение **71c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из N-((4-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**71b**) (200 мг, 0,455 ммоль) в ДМФА (3 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (110 мг, 0,524 ммоль), K_2CO_3 (189 мг, 1,366 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**71c**) (10 мг, выход 4%) в виде бледно-желтого масла; МС (ИЭР+): 569,10 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**)

Соединение **71d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 39, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71c**) (9 мг, 0,016 ммоль) в ТГФ (0,45 мл), используя HCl (4M в 1,4-диоксане, 7,91 мкл, 0,032 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Сложный эфир гидролизовали в ТГФ (0,30 мл), ацетонитриле (0,15 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (1N, 0,111 мл, 0,111 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**) (1,8 мг, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,50 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73-7,61 (м, 3H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=1,1 Гц, 2H), 4,45-4,37 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -134,93; МС (ИЭР+): 437,1 (M+1); (ИЭР-): 435,0 (M-1).

Схема 72



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**72h**)

Стадия-1: Получение этил-7-бром-5-хлорбензофуран-3-карбоксилата (**72b**)

Соединение **72b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 69, из 3-бром-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (**72a**) (10 г, 42,5 ммоль; CAS # 19652-32-5) в ДХМ (50 мл), используя $HBF_4.Et_2O$ (1,250 г, 4,25 ммоль), этилдиазоацетат (15% в толуоле) (47,0 мл, 68,0 ммоль) и серную кислоту (5,66 мл, 106 ммоль). Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C-18 колонка (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-7-бром-5-хлорбензофуран-3-карбоксилат (**72b**) (9,472 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 336,30 (M+Cl).

Стадия-2: Получение (7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метанола (**72c**)

Соединение **72c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-7-бром-5-хлорбензофуран-3-карбоксилата (**72b**) (1,25 г, 5,24 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (78 мл, 78 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), EtOAc в гексане от 0-50%) (7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метанол (**72c**) (4,52 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,29 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H).

Стадия-3: Получение 7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофурана (**72d**)

К раствору (7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метанола (**72c**) (1 г, 3,82 ммоль) добавляли раствор CBr_4 (2,54 г, 7,65 ммоль) в ДХМ (20 мл) и трифенилфосфин (2,006 г,

7,65 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0° С в течение периода 15 минут и перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель 40 г, элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-30%] с получением 7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофурана (**72d**) (1,046 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 1Н), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 4,89 (с, 2Н).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**)

Соединение **72e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из 7-бром-3-(бромметил)-5-хлорбензофурана (**72d**)(1,046 г, 3,22 ммоль) в ДМФА (15 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,528 г, 2,93 ммоль), K_2CO_3 (1,215 г, 8,79 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**72e**) (872 мг, выход 70%); МС (ИЭР+): 444,90 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72f**)

Соединение **72f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (250 мг, 0,590 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (184 мг, 0,885 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (34,1 мг, 0,030 ммоль), раствор K_2CO_3 (122 мг, 0,885 ммоль) в воде (5 мл) и нагревая при 80 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**72f**) (100 мг, выход 40%) в виде прозрачной смолы; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,72 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,30 (тд, J=7,8, 7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,22 (ддд, J=7,7, 5,5, 3,1 Гц, 2Н), 7,00-6,86 (м, 1Н), 5,27 (с, 2Н), 4,03-3,86 (м, 5Н), 3,57 (с, 2Н), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 425,00 (M+1).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72g**)

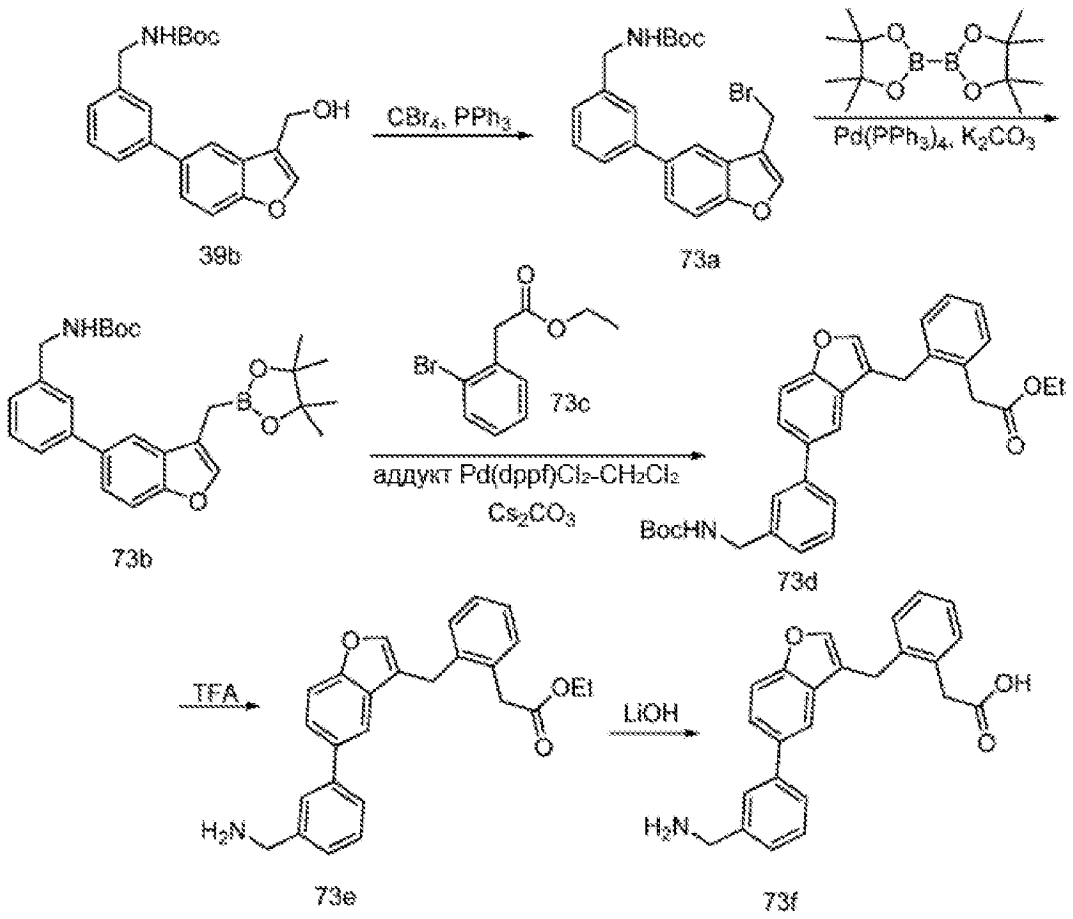
Соединение **72g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72f**) (97 мг, 0,228 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (53,5 мг, 0,285 ммоль), 1,27 М раствор K_3PO_4 (0,306 мл, 0,388 ммоль), трициклогексилфосфин (25,6 мг, 0,091 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (41,8 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 90 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**72g**) (3 мг, выход 3%); МС (ИЭР+): 496,10 (M+1);

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**72h**)

Соединение **72h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72g**) (3 мг, 6,05 мкмоль) в ТГФ/ацетонитриле (0,09 мл; соотношение 2:1), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,030 мл, 0,030 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**72h**) (2,1 мг, выход 74%) в виде твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (к, J=1,8 Гц, 2H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,63 (с, 2H); МС (ИЭР+): 468,1 (M+1).

Схема 73



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**73f**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**73a**)

Соединение **73a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 72, из *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39b**) (500 мг, 1,415 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя раствор CBr_4 (0,938 г, 2,83 ммоль) в ДХМ (20 мл), трифенилфосфин (742 мг, 2,83 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-30%] *трет*-бутил-3-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамат (**73a**) (247 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,64 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,41 (д, J=2,4 Гц, 9H).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-(3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**73b**)

Соединение **73b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 27, из *трет*-бутил-3-(3-(бромметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**73a**) (0,247 г, 0,593 ммоль) в безводном диоксане (23 мл), используя BisPin (0,181 г, 0,712 ммоль), карбонат калия (0,246 г, 1,780 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,069 г, 0,059 ммоль) и нагревая при

80°C в течение 23 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] *трет*-бутил-3-(3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**73b**) (0,118 г, выход 43%) в виде твердого вещества; МС (ИЭР+): 486,2 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)ацетата (**73d**)

Соединение **73d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 27, из *трет*-бутил-3-(3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**73b**) (84 мг, 0,181 ммоль) в безводном диоксане (3 мл), используя этил-2-(2-бромфенил)ацетат (**73c**) (44,1 мг, 0,181 ммоль), карбонат цезия (75 мг, 0,544 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (22,21 мг, 0,027 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)ацетат (**73d**) (72 мг, выход 79%) в виде желтого сиропа; МС (ИЭР+): 400,2 (M-Boc+2).

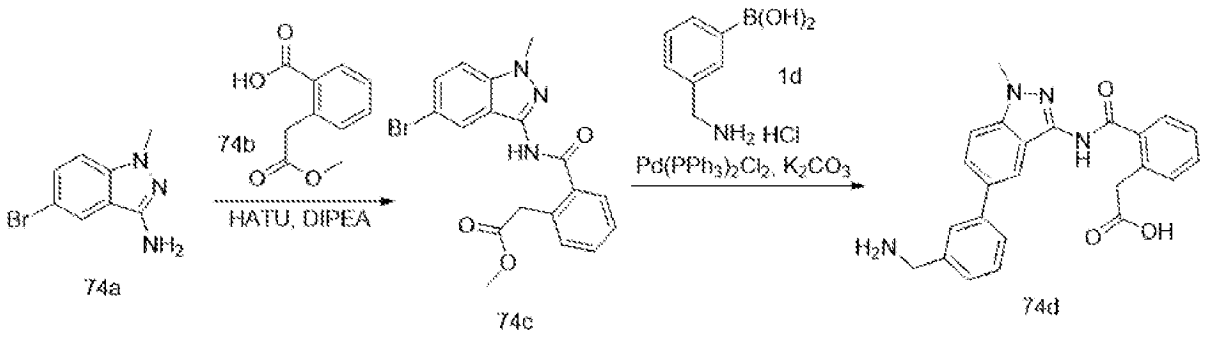
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)ацетата (**73e**)

Соединение **73e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)ацетата (**73d**) (91 мг, 0,182 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя ТФУ (8 мл, 0,182 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали как таковую на следующей стадии; МС (ИЭР+): 400,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**73f**)

Соединение **73f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)ацетата (**73e**) (73 мг, 0,183 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (17,51 мг, 0,731 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**73f**) (12 мг, выход 10%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,71-7,63 (м, 3H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 3H), 4,17 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,74 (с, 2H); МС (ИЭР+): 372,1 (M+1); МС (ИЭР-): 370,0 (M-1).

Схема 74



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)уксусной кислоты (**74d**)

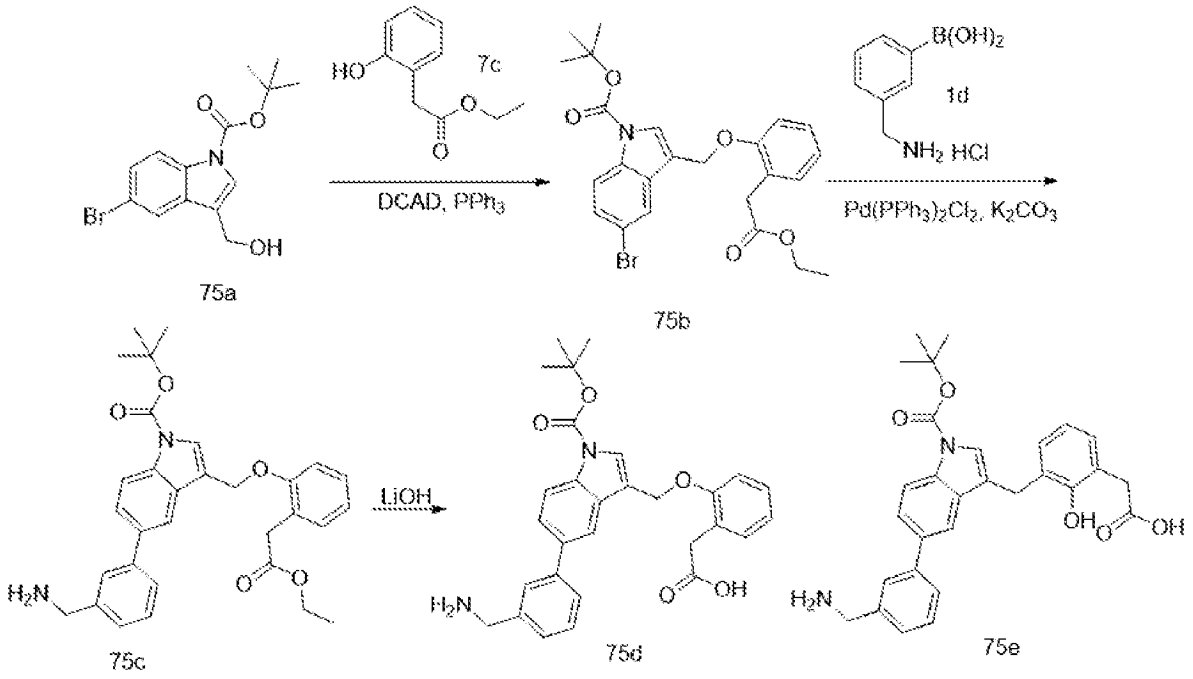
Стадия-1: Получение метил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)ацетата (**74c**)

Соединение **74c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-1-метил-1H-индазол-3-амина (**74a**) (0,4 г, 1,769 ммоль; CAS # 1000018-06-3) в ДМФА (5 мл) , используя 2-(2-метокси-2-оксоэтил)бензойную кислоту (**74b**) (0,344 г, 1,769 ммоль; CAS # 14736-50-6), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,634 мл, 3,63 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU) (690 мг, 1,815 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] метил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)ацетат (**74c**) (0,32 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 402,00 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)уксусной кислоты (**74d**)

Соединение **74d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из метил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)ацетата (**74c**) (0,32 г, 0,796 ммоль) в диоксане (8 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,298 г, 1,591 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,084 г, 0,119 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,330 г, 2,387 ммоль) в воде (2 мл) и нагревая при 90°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамоил)фенил)уксусной кислоты (**74d**) (15 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,87 (с, 1H. D_2O обменивающийся), 8,32 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,05 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,78-7,68 (м, 4H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 3H), 4,15-4,06 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,92 (с, 2H); МС (ИЭР+): 415,15 (M+1).

Схема 75



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**75d**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**75e**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (**75b**)

Соединение **75b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из *трет*-бутил-5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индол-1-карбоксилата (**75a**) (1 г, 3,07 ммоль; CAS # 905710-14-7) в ДХМ (15 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**)(0,663 г, 3,68 ммоль), трифенилфосфин (0,965 г, 3,68 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,351 г, 3,68 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (Соотношение 9:1) в гексане от 0-30%] *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилат (**75b**) (0,58 г, выход 39%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05-7,97 (м, 1H), 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=7,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,06-6,96 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,94 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,64 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (**75c**)

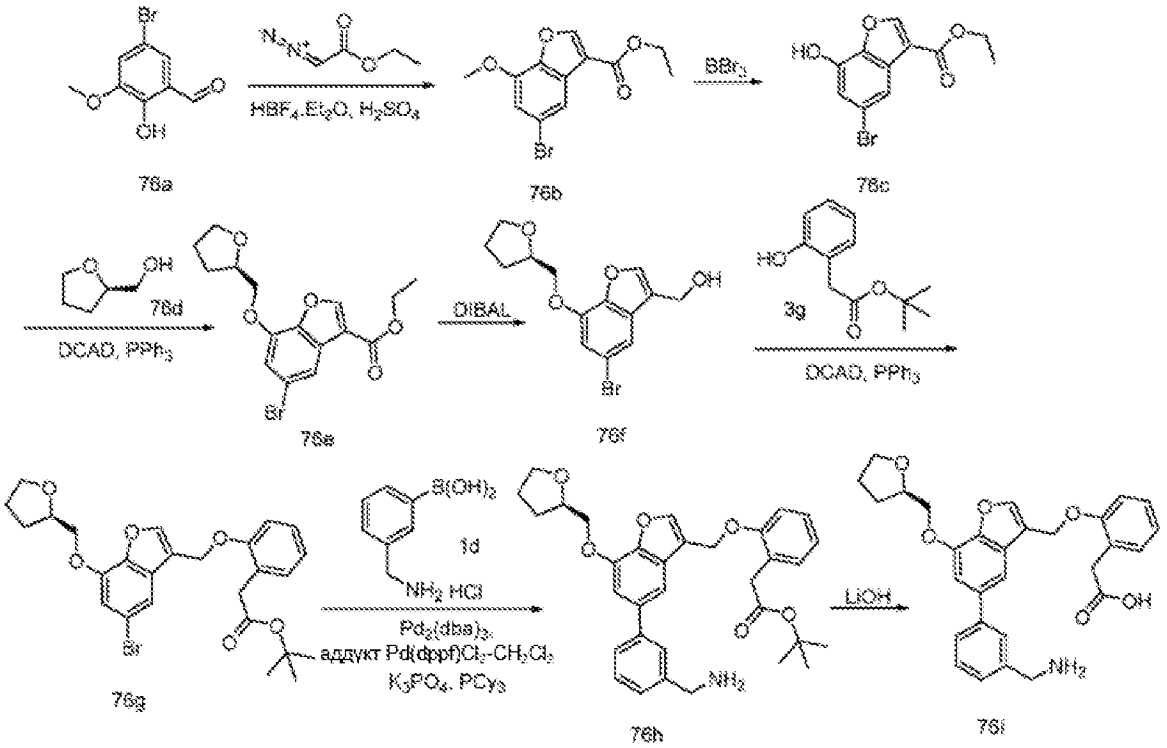
Соединение **75c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из *трет*-бутил 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (**75b**) (0,55 г, 1,126 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,422 г, 2,252 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,119 г, 0,169 ммоль), раствор K_2CO_3 (0,467 г,

3,38 ммоль) в воде (2 мл) и нагревая реакционную смесь при 90 °C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилат (**75c**)(0,25 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 515,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**75d**) и 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**75e**)

Соединение **75d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индол-1-карбоксилата (**75c**) (0,25 г, 0,486 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,082 г, 1,943 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 2 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**75d**) (10 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,85 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 1,66 (с, 9H); МС (ИЭР+): 487,10 (M+1); 509,20 (M+Na); 973,40 (2M+1), с последующим получением 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)метил)-2-гидроксифенил)уксусной кислоты (**75e**) (10 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,94 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,55 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,65 (с, 9H); МС (ИЭР+): 487,20 (M+1).

Схема 76



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76i**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**76b**)

Соединение **76b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 69, из 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**76a**) (10 г, 43,3 ммоль; CAS # 5034-74-2) в ДХМ (50 мл), используя $HBF_4.Et_2O$ (1,071 мл, 4,33 ммоль), этилдиазоацетат (15% в толуоле) (62,9 мл, 91 ммоль) и концентрированную серную кислоту (1,953 мл, 36,6 ммоль). Это дало после обработки и очистки [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилат (**76b**) (5,9 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**)

Соединение **76c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 69, из этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**76b**) (2 г, 6,69 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя трибромид бора (1,454 мл, 15,38 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов] этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилат (**76c**) (1,25 г, выход 66%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,93 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение (R)-этил-5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**76e**)

Соединение **76e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3

Схемы 7, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (510 мг, 1,789 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (540 мг, 2,057 ммоль), (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (**76d**) (192 мг, 1,878 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (755 мг, 2,057 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] (R)-этил-5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилат (**76e**) (350 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,29-4,09 (м, 3H), 3,85-3,62 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 390,90 (M+Na); оптическое вращение [α]D=-13,33 (c=0,03, MeOH).

Стадия-4: Получение (R)-(5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**76f**)

Соединение **76f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из (R)-этил-5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**76e**) (340 мг, 0,921 ммоль) в ДХМ (1,53 мл), используя DIBAL (2,302 ммоль; 1,0 М раствор в ДХМ) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [SiO_2 (12 г), EtOAc в гексане] (R)-(5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанол (**76f**) (135 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,90 (с, 1H), 7,46 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,29-4,08 (м, 3H), 3,85-3,61 (м, 2H), 2,11-1,63 (м, 4H); МС (ИЭР+): 348,90 (M+Na); Оптическое вращение [α]D=-30,0 (c=0,02, MeOH).

Стадия-5: Получение (R)-*трет*-бутил-2-(2-((5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76g**)

Соединение **76g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (R)-(5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**76f**) (130 мг, 0,397 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (120 мг, 0,457 ммоль), *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**3g**) (91 мг, 0,437 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (168 мг, 0,457 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] (R)-*трет*-бутил 2-(2-((5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**76g**) (77 мг, выход 38%) в виде бесцветного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,27-4,08 (м, 3H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,70 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 1H), 1,24 (с, 9H); МС (ИЭР+): 539,00 (M+Na); Оптическое вращение [α]D=-12,0 (c=0,1, MeOH).

Стадия-6: Получение (R)-*трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-

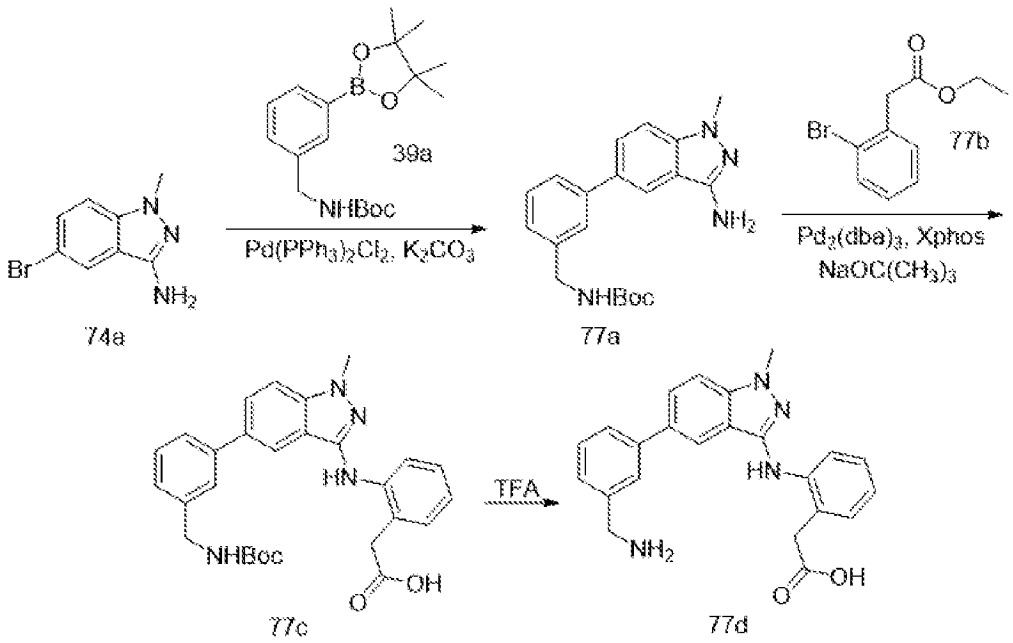
((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76h**)

Соединение **76h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из (R)-*трет*-бутил-2-(2-((5-бром-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76g**) (50,7 мг, 0,271 ммоль) диоксан/ТГФ (1,5 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (50,7 мг, 0,271 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,271 мл, 0,541 ммоль), трициклогексилфосфин (11,4 мг, 0,041 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (11,05 мг, 0,014 ммоль) $Pd_2(dba)_3$ (12,39 мг, 0,014 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] (R)-*трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**76h**) (47 мг, выход 64%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,43-7,12 (м, 6H), 6,98-6,84 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,25 (к, J=8,8, 8,1 Гц, 3H), 3,91-3,68 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,13-1,69 (м, 4H), 1,17 (с, 9H); МС (ИЭР+) 544,2 (M+1).

Стадия-6. Получение (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76i**)

Соединение **76i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из (R)-*трет*-бутил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76h**) (43 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (600 мкл), MeOH (200 мкл) и воде (200 мкл), используя гидрат гидроксида лития (16,59 мг, 0,395 ммоль) и нагревая при 50°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76i**) (22 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,39 (м, 3H), 7,34-7,13 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,33-4,20 (м, 3H), 4,12 (с, 2H), 3,88-3,77 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,17-1,61 (м, 4H); МС (ИЭР+): 488,1 (M+1); МС (ИЭР-): 486,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}NO_6$.HCl,1,5H_2O: C, 63,21; H, 6,04; Cl, 6,43; N, 2,54; найдено: C, 63,31; H, 5,91; Cl, 6,60; N, 2,55.

Схема 77



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77d**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-5-ил)бензилкарбамата (**77a**)

Соединение **77a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из 5-бром-1-метил-1H-индазол-3-амина (**74a**) (1 г, 4,42 ммоль; CAS # 1000018-06-3) в диоксане (10 мл), используя *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**39a**) (1,474 г, 4,42 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,466 г, 0,664 ммоль), раствор K_2CO_3 (1,834 г, 13,27 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] *трет*-бутил-3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-5-ил)бензилкарбамат (**77a**) (0,42 г, выход 27%) в виде желтого сиропа; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61-7,34 (м, 6H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,20 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,40 (с, 9H); МС (ИЭР+): 353,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77c**)

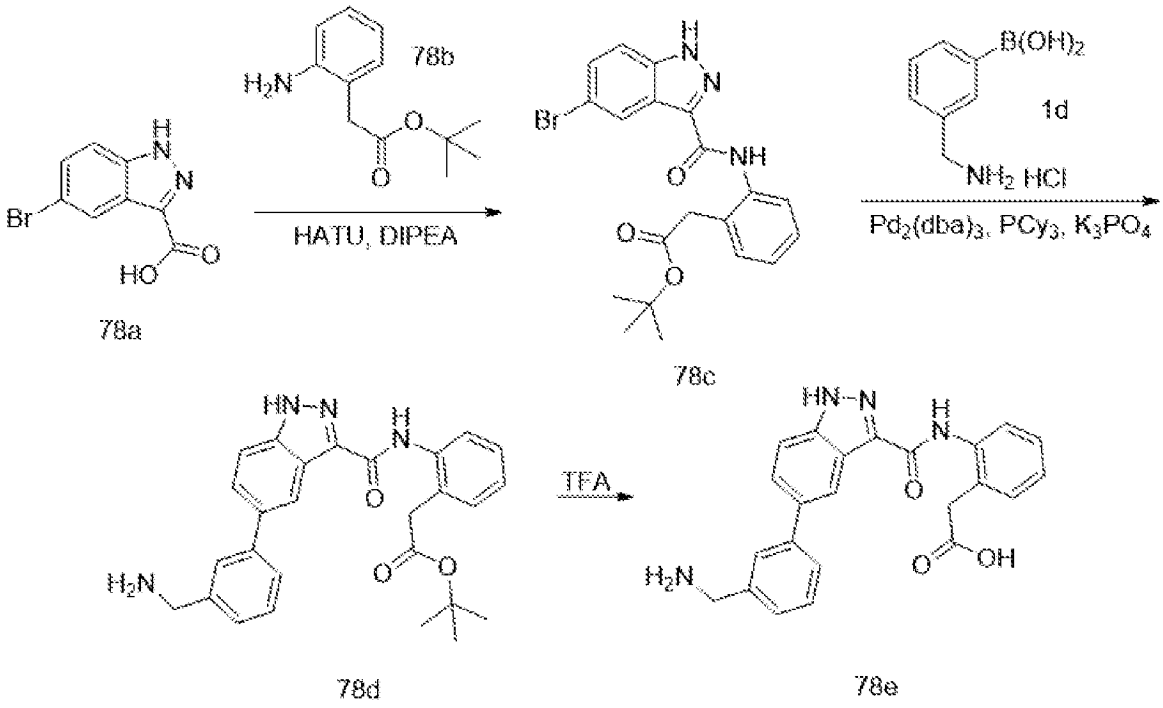
В дегазированный раствор дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (XPhos)(0,108 г, 0,227 ммоль) в толуоле (4,00 мл) и н-бутаноле (4,00 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (0,164 г, 1,702 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,104 г, 0,113 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и нагревали при 110°C в течение 15 мин. К данной смеси добавляли *трет*-бутил-3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-5-ил)бензилкарбамат (**77a**) (0,2 г, 0,567 ммоль) и этил-2-(2-бромфенил)ацетат (**77b**) (0,276 г, 1,135 ммоль; CAS # 2178-24-7), дегазировали и наполняли Ar. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 17 ч и фильтровали через слой целита. Фильтрат

концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] с получением 2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77c**) (0,1 г, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,45 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,64 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,58-7,35 (м, 5H), 7,22-7,03 (м, 4H), 6,75 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 4,20 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,17 (с, 2H), 1,40 (с, 9H); МС (ИЭР+): 487,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77d**)

Соединение **77d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из 2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77c**) (0,1 г, 0,206 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,315 мл, 4,11 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)фенил)уксусной кислоты (**77d**) (50 мг, 0,129 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,01 (с, 1H), 7,92-7,84 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77-7,59 (м, 4H), 7,51 (дд, J=8,5, 6,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,89 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,10 (к, J=4,8, 3,7 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 2H); МС (ИЭР+): 387,20 (M+1); МС (ИЭР-): 385,00 (M-1).

Схема 78



Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**78e**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(2-(5-бром-1H-индазол-3-

карбоксамидо)фенил)ацетата (**78c**)

Соединение **78c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**78a**) (0,3 г, 1,245 ммоль; CAS # 1077-94-7) в ДМФА (5 мл), используя *трет*-бутил 2-(2-аминофенил)ацетат (**78b**) (0,284 г, 1,369 ммоль; CAS # 98911-34-3), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA) (0,867 мл, 4,98 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфата(V) (HATU) (710 мг, 1,867 ммоль) и перемешивая в течение 16 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-100%] *трет*-бутил-2-(2-(5-бром-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетат (**78c**) (0,32 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,01 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 8,34 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,58 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,28 (с, 9H).

МС (ИЭР-): 428,0 (M-1).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**78d**)

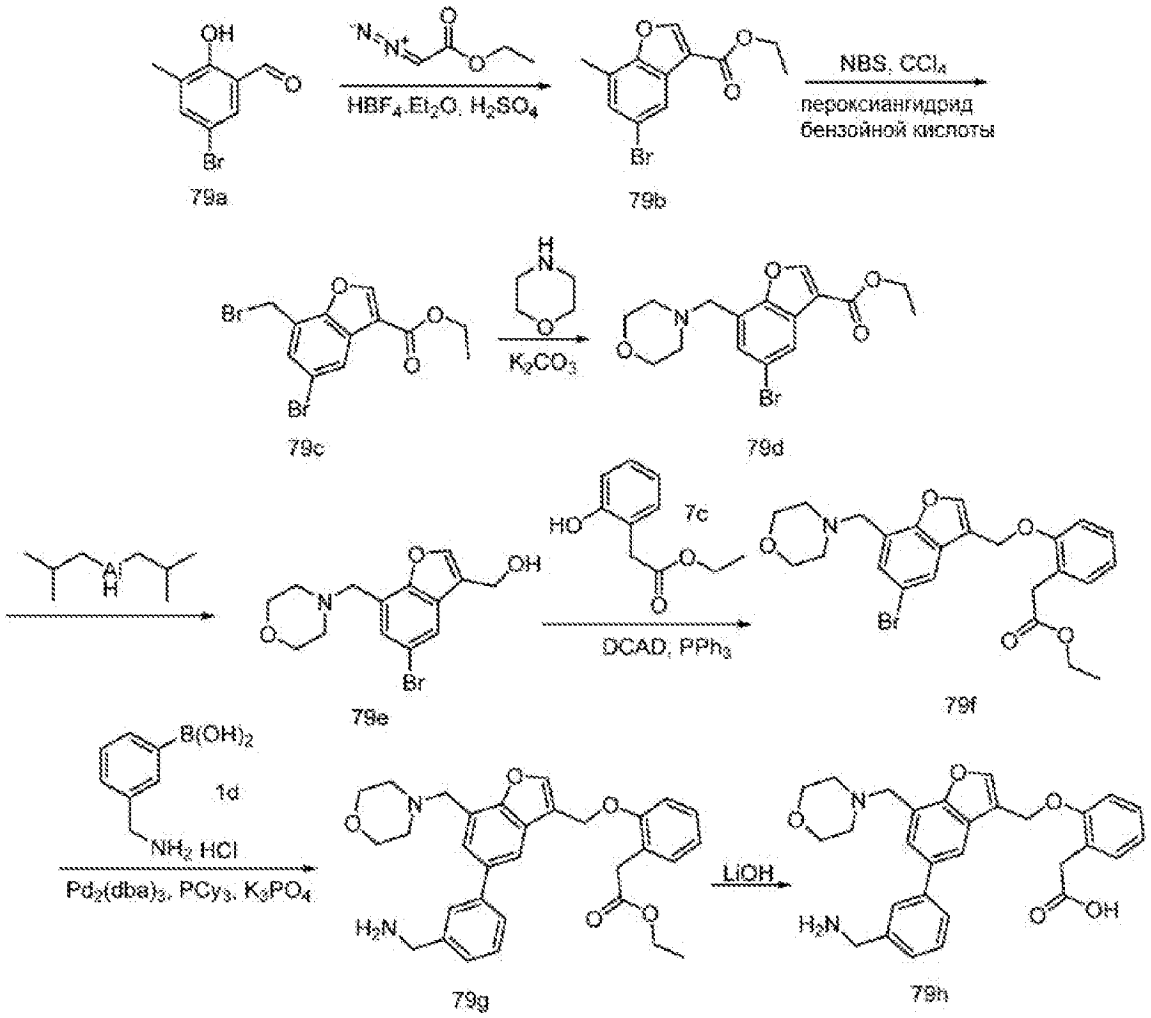
Соединение **78d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-(5-бром-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**78c**) (0,22 г, 0,511 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,144 г, 0,767 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,579 мл, 0,869 ммоль), трициклогексилфосфин (0,057 г, 0,205 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,094 г, 0,102 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] *трет*-бутил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетат (**78d**) (0,12 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 457,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**78e**)

Соединение **78e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**78d**) (0,12 г, 0,263 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,403 мл, 5,26 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**78e**) (10 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,93 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,58 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (с, 1H), 8,29 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,64

(м, 4H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,24-7,14 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,72 (с, 2H); МС (ИЭР+): 401,10(M+1); МС (ИЭР-): 399,10 (M-1).

Схема 79



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**79h**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-метилбензофуран-3-карбоксилата (**79b**)

Соединение **79b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 69, из 5-бром-2-гидрокси-3-метилбензальдегида (**79a**) (2 г, 9,30 ммоль; CAS # 33172-56-) в ДХМ (40 мл), используя $HBF_4.Et_2O$ (0,230 мл, 0,930 ммоль), этилдиазоацетат (15% в толуоле) (10,29 мл, 11,32 ммоль) и серную кислоту (1,239 мл, 23,25 ммоль). Это дало после обработки и очистки [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-7-метилбензофуран-3-карбоксилат (**79b**) (2,1 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 1H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

МС (ИЭР+): 282,90 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**)

Соединение **79c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 58, из этил-5-бром-7-метилбензофуран-3-карбоксилата (**79b**) (0,5 г, 1,766 ммоль) в

тетрахлориде углерода (10 мл), используя NBS (0,346 г, 1,943 ммоль), пероксиангидрид бензойной кислоты (0,064 мг, 0,265 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилат (**79c**) (0,43 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 360,80 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-карбоксилата (**79d**)

К раствору этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,32 г, 0,884 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (0,366 г, 2,65 ммоль), морфолин (0,154 г, 1,768 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с получением этил- 5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-карбоксилата (**79d**) (0,1 г, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,56 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,40 (т, J=4,6 Гц, 4H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 368,00 (М+1).

Стадия-4: Получение (5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метанола (**79e**)

Соединение **79e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-карбоксилата (**79d**) (0,35 г, 0,951 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL (2,376 мл, 2,376 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч. Остаток, полученный после обработки, использовали как таковой для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,56 (т, J=4,6 Гц, 4H), 2,39 (т, J=4,7 Гц, 4H); МС (ИЭР+): 326,00 (М+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил) ацетата (**79f**)

Соединение **79f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метанола (**79e**) (75 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (3 мл), используя трифенилфосфин (90 мг, 0,345 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (45,6 мг, 0,253 ммоль) и DCAD (127 мг, 0,345 ммоль) в ДХМ (3 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**79f**) (100 мг, выход 89%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 488,00 (М+1); МС (ИЭР-): 486,00 (М-1).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**79g**)

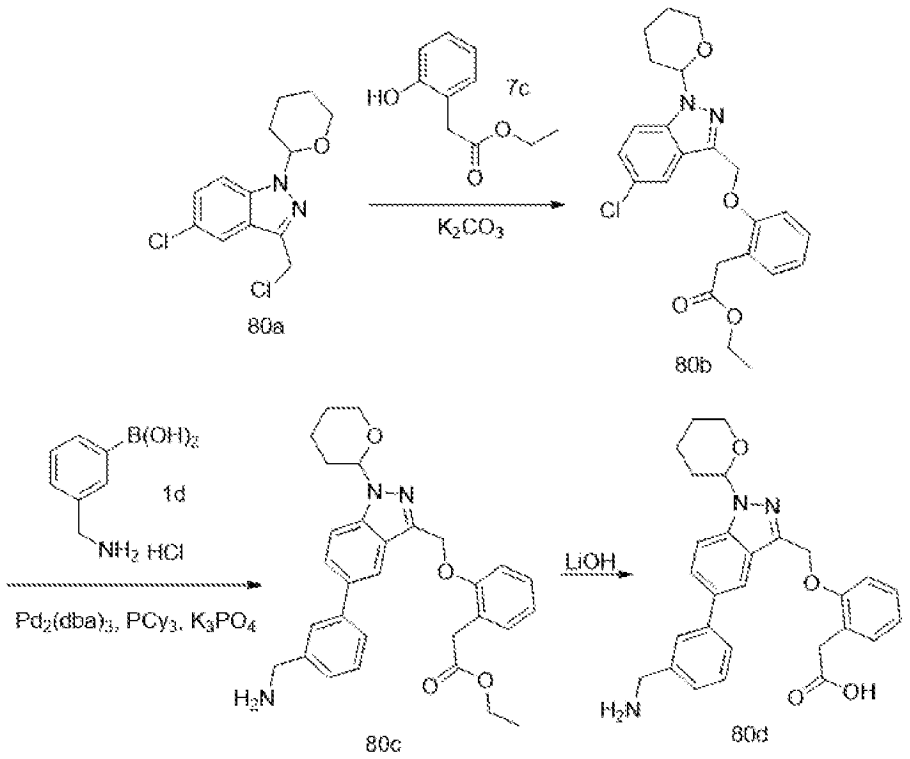
Соединение **79g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**79f**) (100 мг, 0,205 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (77 мг, 0,410 ммоль), 1,5 М раствор K_3PO_4 (0,232 мл, 0,348 ммоль), трициклогексилфосфин (22,97 мг, 0,082 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (37,5 мг, 0,041 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**79g**) (30 мг, выход 29%); МС (ИЭР+): 515,2 (М+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**79h**)

Соединение **79h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**79g**) (30 мг, 0,058 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл; 1:1), используя 1N раствор гидрат гидроксида лития (19,57 мг, 0,466 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(морфолинометил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**79h**) (8 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,46 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 2H), 7,32-7,18 (м, 3H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,11 (к, J=5,7 Гц, 2H), 4,02-3,75 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 3,40-3,19 (м, 4H).; МС (ИЭР+): 487,10 (М+1).

Схема 80



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80b**)

Соединение **80b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (**80a**) (0,58 г, 2,034 ммоль; CAS #: 1801253-90-6) в ацетонитриле (10 мл), используя этил -2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,733 г, 4,07 ммоль), K_2CO_3 (0,843 г, 6,10 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**80b**) (0,43 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 451,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80c**)

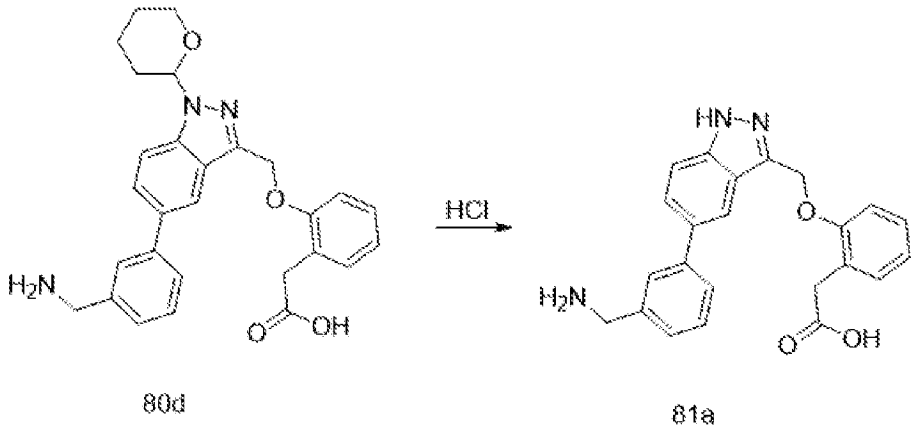
Соединение **80c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80b**) (0,4 г, 0,933 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,35 г, 1,865 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,057 мл, 1,585 ммоль), трициклогексилфосфин (0,105 г, 0,373 ммоль) $Pd_2(dba)_3$ (0,171 г, 0,187 ммоль) и нагревая при 135°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетат (**80c**) (90 мг, выход 19%); МС (ИЭР+): 500,10 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**)

Соединение **80d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80c**) (90 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (60,5 мг, 1,441 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**) (20 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 1Н), 7,90-7,84 (м, 2Н), 7,84-7,70 (м, 2Н), 7,57-7,40 (м, 2Н), 7,27 (д, J=4,1 Гц, 2Н), 7,21 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 6,94 (дк, J=8,1, 4,6 Гц, 1Н), 5,96-5,86 (м, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 4,11 (к, J=5,8 Гц, 2Н), 3,96-3,83 (м, 1Н), 3,83-3,69 (м, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 2,48-2,31 (м, 1Н), 2,13-1,94 (м, 2Н), 1,87-1,68 (м, 1Н), 1,68-1,51 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 472,10 (М+1); МС (ИЭР-): 470,10 (М-1).

Схема 81



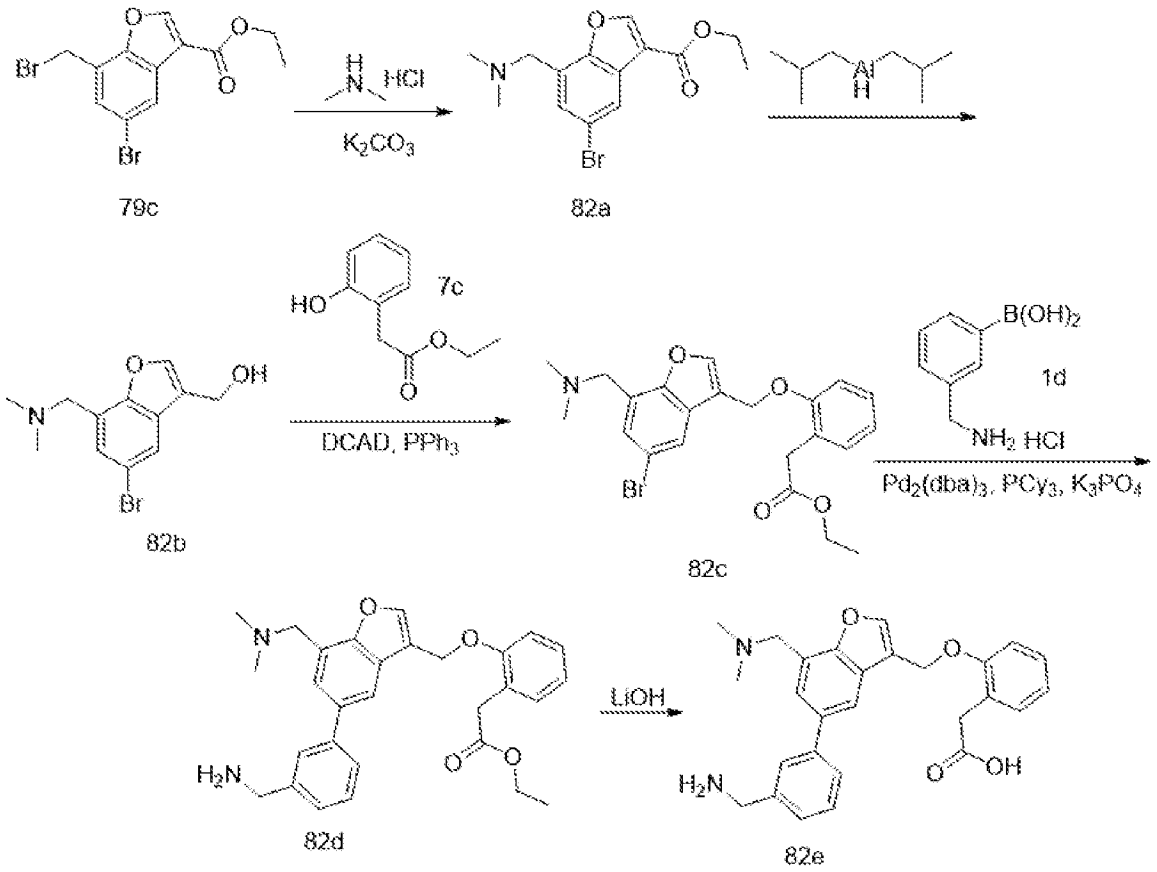
80d 81a

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**81a**)

Соединение **81a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**) (10 мг, 0,021 ммоль) в диоксане (3 мл), используя HCl (4 М в диоксане, 0,106 мл, 0,424 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**81a**) (2 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,22 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,25 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,73 (дд, J=7,4, 4,0 Гц, 2Н), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,51 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=7,4 Гц,

1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 6,55 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 5,46 (с, 2H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,10 (M+1).

Схема 82



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**82a**)

Соединение **82a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 79, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,6 г, 1,657 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя карбонат калия (0,687 г, 4,97 ммоль), диметиламина гидрохлорид (0,405 г, 4,97 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**82a**) (0,41 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 326,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**82b**)

Соединение **82b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**82a**) (0,4

г, 1,226 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя раствор DIBAL (3,07 мл, 3,07 ммоль; 1 М в ДХМ) и перемешивая при -78°С в течение 1 ч. Остаток, полученный после обработки, использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 284,00 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82c**)

Соединение **82c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**82b**) (0,13 г, 0,458 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (0,240 г, 0,915 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,091 г, 0,503 ммоль), и раствор DCAD (0,336 мг, 0,915 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**82c**) (0,13 г, выход 64%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 446,00 (М+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82d**)

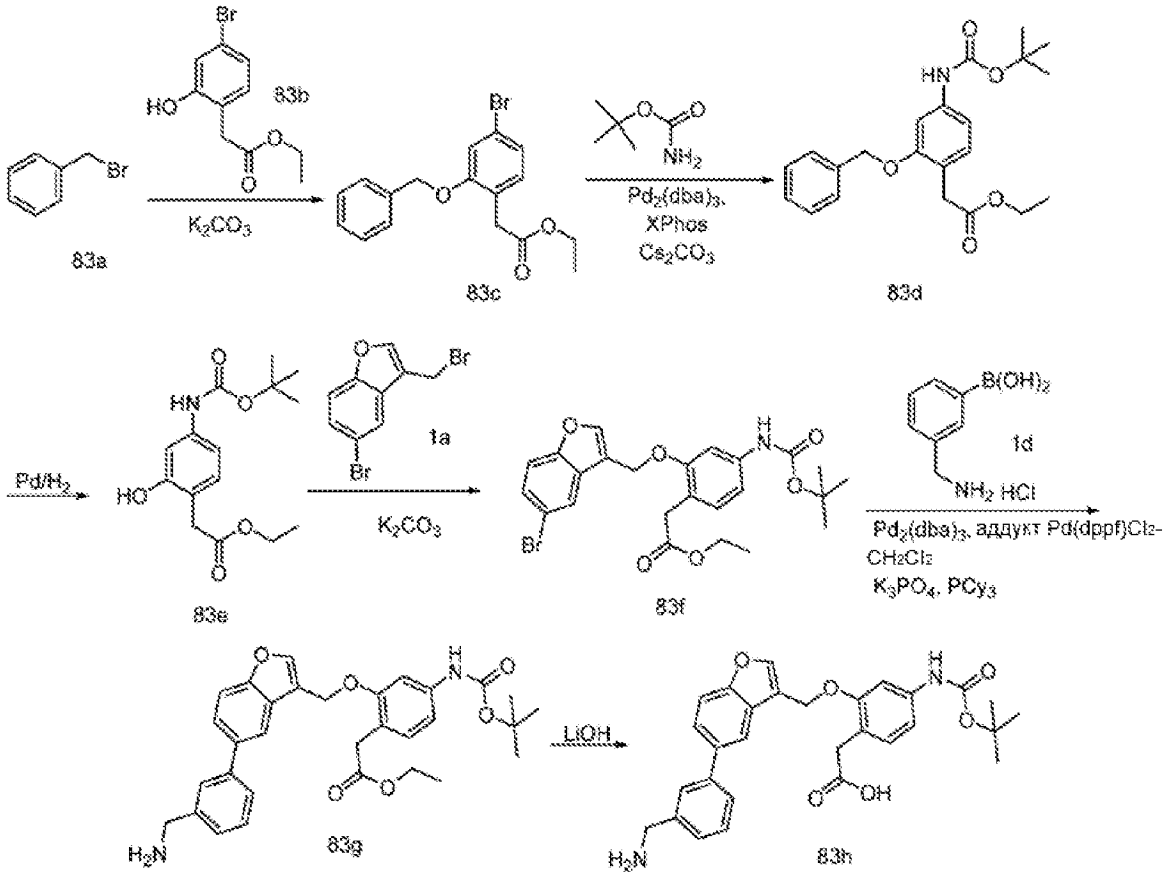
Соединение **82d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82c**) (130 мг, 0,291 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (109 мг, 0,583 ммоль), 1,5 М раствор K_3PO_4 (0,583 мл, 1,165 ммоль), трициклогексилфосфин (16,34 мг, 0,058 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (26,7 мг, 0,029 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**82d**)(65 мг, выход 47%); МС (ИЭР+): 473,15 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**)

Соединение **82e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82d**) (60 мг, 0,127 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (21 мг, 0,508 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((диметиламино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**) (40 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,97 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,47 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,62-7,45 (м, 2H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,00-6,88 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,80 (с, 6H); МС (ИЭР+): 445,10 (М+1); МС (ИЭР-): 443,10 (М-1); Анализ

рассчитывали для $C_{27}H_{28}N_2O_4$,2,05HCl,3,5H_2O: C, 55,69; H, 6,41; Cl, 12,48; N, 4,81; найдено: C, 55,91; H, 6,58; Cl, 12,74; N, 5,14.

Схема 83



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (**83h**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (**83c**)

Соединение **83c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из (бромметил)бензола (**83a**) (4,95 г, 28,9 ммоль; CAS #: 100-39-0) в ацетонитриле (50 мл), используя этил -2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (**83b**) (5 г, 19,30 ммоль), K_2CO_3 (8,0 г, 6,10 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетат (**83c**) (6,6 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,43-7,29 (м, 5H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 370,90 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-(бензилокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83d**)

Соединение **83d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 77, из этил-2-(2-(бензилокси)-4-бромфенил)ацетата (**83c**) (1,5 г, 4,30 ммоль) в

толуоле (25 мл) и н-бутаноле (10 мл), используя карбонат цезия (4,20 г, 12,89 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,787 г, 0,859 ммоль), XPhos (0,819 г, 1,718 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (1,006 г, 8,59 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 17 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в гексане от 0-50%] этил-2-(2-(бензилокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**83d**) (1,4 г, выход 85%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,33 (с, 1H), 7,48-7,33 (м, 5H), 7,29 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 408,10 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетата (**83e**)

К раствору этил-2-(2-(бензилокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83d**) (1,4 г, 3,63 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли палладий (0,773 г, 0,726 ммоль) и гидрировали в течение 2 дней, используя баллон. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] с получением этил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетата (**83e**) (0,65 г, выход 61%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,13-3,92 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,19-1,14 (м, 3H); МС (ИЭР+): 318,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83f**)

Соединение **83f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (0,58 г, 2,001 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя этил-2-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетата (**83e**) (0,65 г, 2,201 ммоль), K_2CO_3 (0,830 г, 6,00 ммоль) и нагревая при 45°C в течение 2 дней. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**83f**) (0,43 г, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,00-0,93 (м, 3H); МС (ИЭР+): 525,95 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83g**)

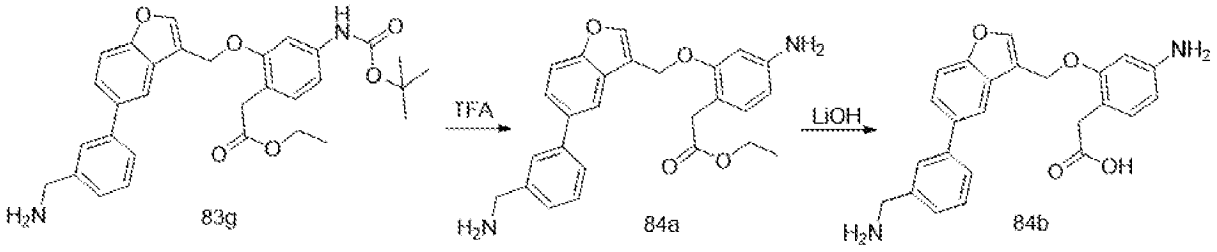
Соединение **83g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83f**) (0,43 г, 0,853 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,320 г,

1,705 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,705 мл, 3,41 ммоль), трициклогексилфосфин (0,048 г, 0,171 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,078 г, 0,085 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,070 г, 0,085 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**83g**) (0,22 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,36 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,89 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,72-7,51 (м, 4Н), 7,45-7,29 (м, 3Н), 7,07-6,93 (м, 2Н), 5,22 (с, 2Н), 3,80 (с, 2Н), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 0,82 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 531,10 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (**83h**)

Соединение **83h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83g**) (60 мг, 0,113 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (19 мг, 0,452 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (**83h**) (24 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,35 (с, 1Н), 8,30 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1Н), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,67 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=6,8 Гц, 2Н), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 6,95 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 3,44 (с, 2Н), 1,48 (с, 9Н); МС (ИЭР+): 503,10 (М+1); МС (ИЭР-): 501,10 (М-1).

Схема 84



Получение 2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84a**)

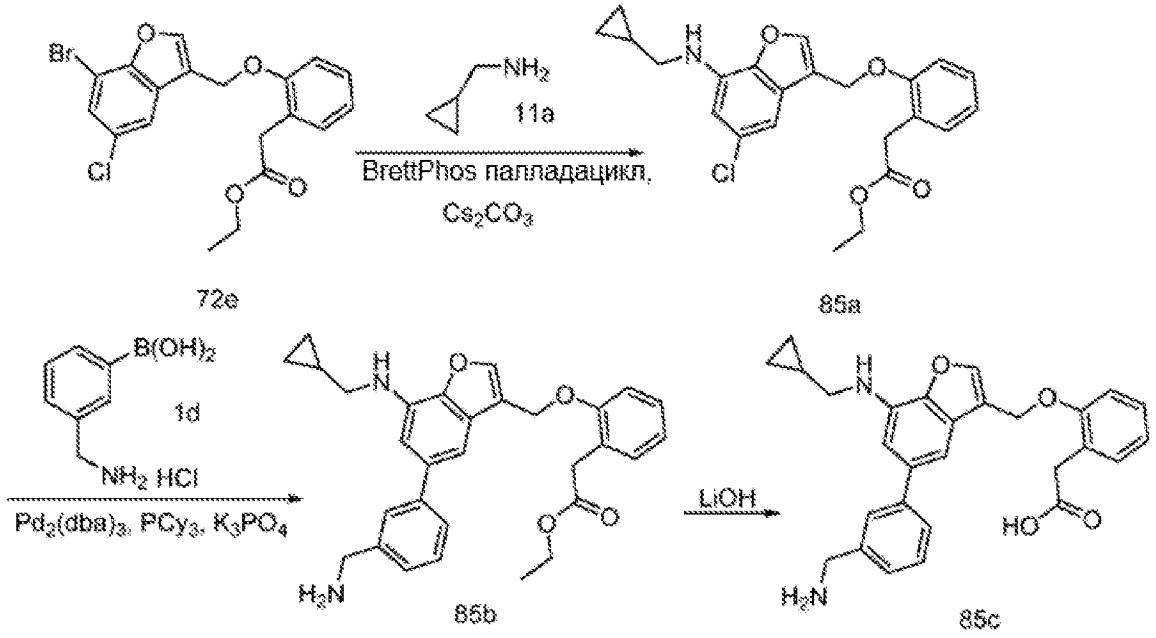
Соединение **84a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**83g**) (160 мг, 0,302 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя ТФУ (0,462 мл, 6,03 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной

температуре. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш- хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**84a**) (130 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30-8,18 (м, 5H), 8,16 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,12 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,70 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 0,82 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,10 (M+1);

Стадия-2: Получение 2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84b**)

Соединение **84b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84a**) (130 мг, 0,302 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (101 мг, 2,416 ммоль) в воде (1 мл), и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(4-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84b**) (65 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,68 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,18 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (м, J=5,9 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 403,10 (M+1).

Схема 85



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-

((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85a**)

Соединение **85a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (200 мг, 0,472 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (50 мг, 0,708 ммоль), BrettPhos палладацикл (19 мг, 0,024 ммоль), карбонат цезия (461 мг, 1,416 ммоль) и нагревая при 110 °C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**85a**) (77 мг, выход 39%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,11 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,09 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,18-1,05 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,50-0,38 (м, 2H), 0,29-0,20 (м, 2H); МС (ИЭР+): 414,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85b**)

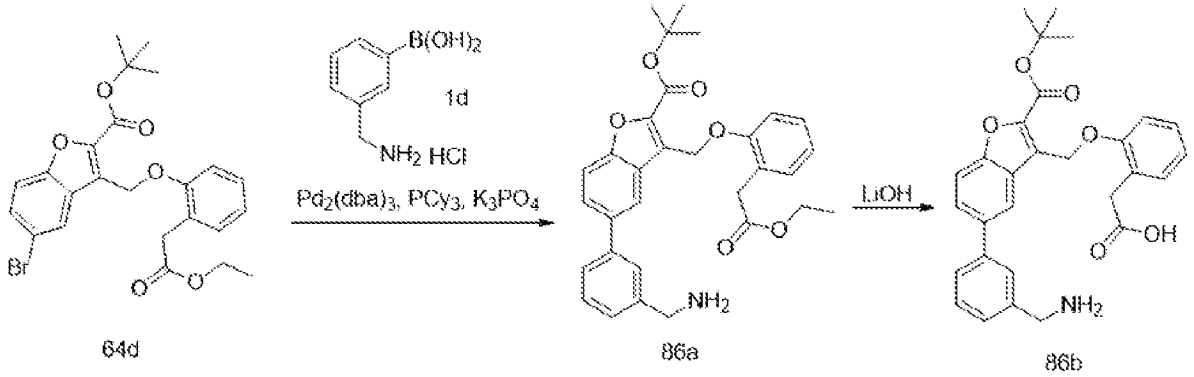
Соединение **85b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85a**) (77 мг, 0,186 ммоль) в диоксане (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (52,3 мг, 0,279 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,158 мл, 0,316 ммоль), трициклогексилфосфин (20,87 мг, 0,074 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (34,1 мг, 0,037 ммоль) и нагревая при 120°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**85b**) (88 мг, выход 98%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 4H), 7,11-7,08 (м, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,82-6,78 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,84-3,76 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,23-3,13 (м, 2H), 1,21-1,12 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,53-0,43 (м, 2H), 0,31-0,23 (м, 2H); МС (ИЭР+): 485,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**)

Соединение **85c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85b**) (88 мг, 0,182 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (0,2 мл), воде (0,2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (17,40 мг, 0,726 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-

100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**) (6 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 3H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,11 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,19 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,27-1,09 (м, 1H), 0,55-0,43 (м, 2H), 0,36-0,22 (м, 2H); МС (ИЭР+): 457,1 (M+1).

Схема 86



64d 86a 86b

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(трет-бутоксикарбонил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86b**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**86a**)

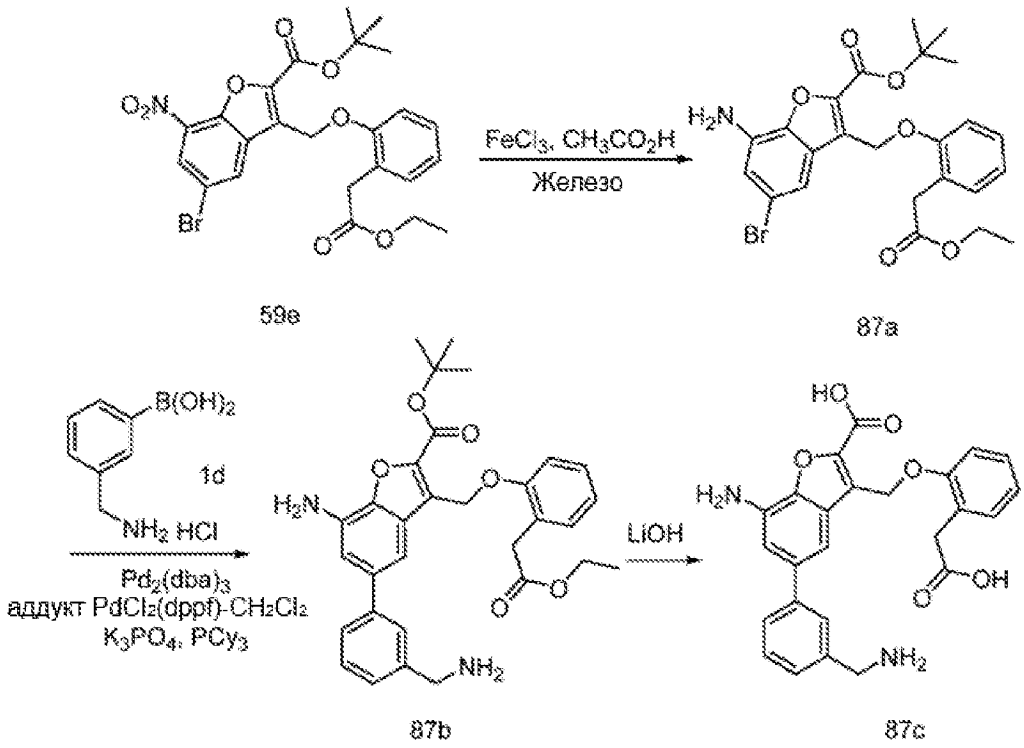
Соединение **86a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**64d**) (350 мг, 0,715 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (268 мг, 1,430 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,430 мл, 2,86 ммоль), трициклогексилфосфин (40,1 мг, 0,143 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (65,5 мг, 0,072 ммоль) и нагревая при 95°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**86a**) (30 мг, выход 98%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 7,31 (к, J=7,6 Гц, 4H), 7,21 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,66 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,57 (с, 9H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 516,1 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86b**)

Соединение **86b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**86a**) (215 мг, 0,417 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (30,0 мг, 0,715 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г),

элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86b**) (31 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,18 (с, 1H), 7,95-7,81 (м, 3H), 7,75 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,57 (с, 9H); МС (ИЭР+): 488,1 (M+1); (ИЭР-): 486,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}NO_6$.HCl,1,5H_2O: C, 63,21; H, 6,04; Cl, 6,43; N, 2,54; найдено: C, 63,11; H, 5,89; Cl, 6,55; N, 2,58.

Схема 87



Получение 7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**87c**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-7-амино-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87a**)

Раствор *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**59e**) (750 мг, 1,404 ммоль) и уксусной кислоты (0,321 мл, 5,61 ммоль) в абсолютном спирте (10 мл) (используя механическую мешалку) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 10 мин. К данной смеси порциями добавляли железо (627 мг, 11,23 ммоль) с последующим добавлением гексагидрата хлорида железа (76 мг, 0,281 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь фильтровали, фильтрат разбавляли EtOAc и водой. Водный слой отделяли и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной

флэш-хроматографией [силикагель (24 г), используя EtOAc в гексане от 0-80%] с получением *трет*-бутил-7-амино-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87a**) (625 мг, выход 88%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,28 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,55 (с, 9H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 525,90 (M+Na).

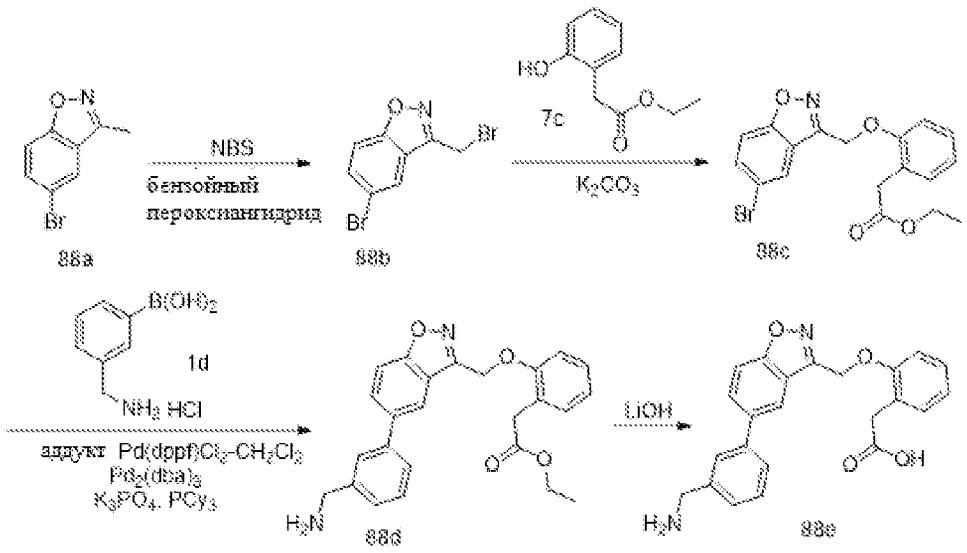
Стадия-2: Получение *трет*-бутил-7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87b**)

Соединение **87b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-7-амино-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87a**) (295 мг, 0,585 ммоль) в диоксане/ТГФ (5 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (254 мг, 1,355 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,355 мл, 2,71 ммоль), трициклогексилфосфин (219 мг, 1,170 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (47,8 мг, 0,058 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (53,6 мг, 0,058 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**87b**) (197 мг, выход 64%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 531,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**87c**)

Соединение **87c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87b**) (197 мг, 0,371 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (73,6 мг, 1,755 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**87c**) (100 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,08 (шир. с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,97 (шир. с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,56 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,74 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,34 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,90 (шир. с, 3H, D_2O обменивающийся), 4,07 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 447,1 (M+1); (ИЭР-): 445,0 (M-1).

Схема 88



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88e**)

Стадия-1: Получение 5-бром-3-(бромметил)бензо[d]изоксазола (**88b**)

Соединение **88b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 58, из 5-бром-3-метилбензо[d]изоксазола (**88a**) (0,5 г, 2,358 ммоль; CAS # 66033-76-9) в тетрахлориде углерода (20 мл), используя NBS (0,462 г, 2,59 ммоль), бензойный пероксиангидрид (0,086 г, 0,354 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-(бромметил)бензо[d]изоксазола (**88b**) (0,62 г, выход 90%), который использовали как таковой для следующей стадии без очистки.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88c**)

Соединение **88c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из 5-бром-3-(бромметил)бензо[d]изоксазола (**88b**) (0,6 г, 2,062 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,372 г, 2,062 ммоль), карбонат калия (0,855 г, 6,19 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**88c**) (20 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,98 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 390,00 (M+1); (ИЭР-): 388,85 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88d**)

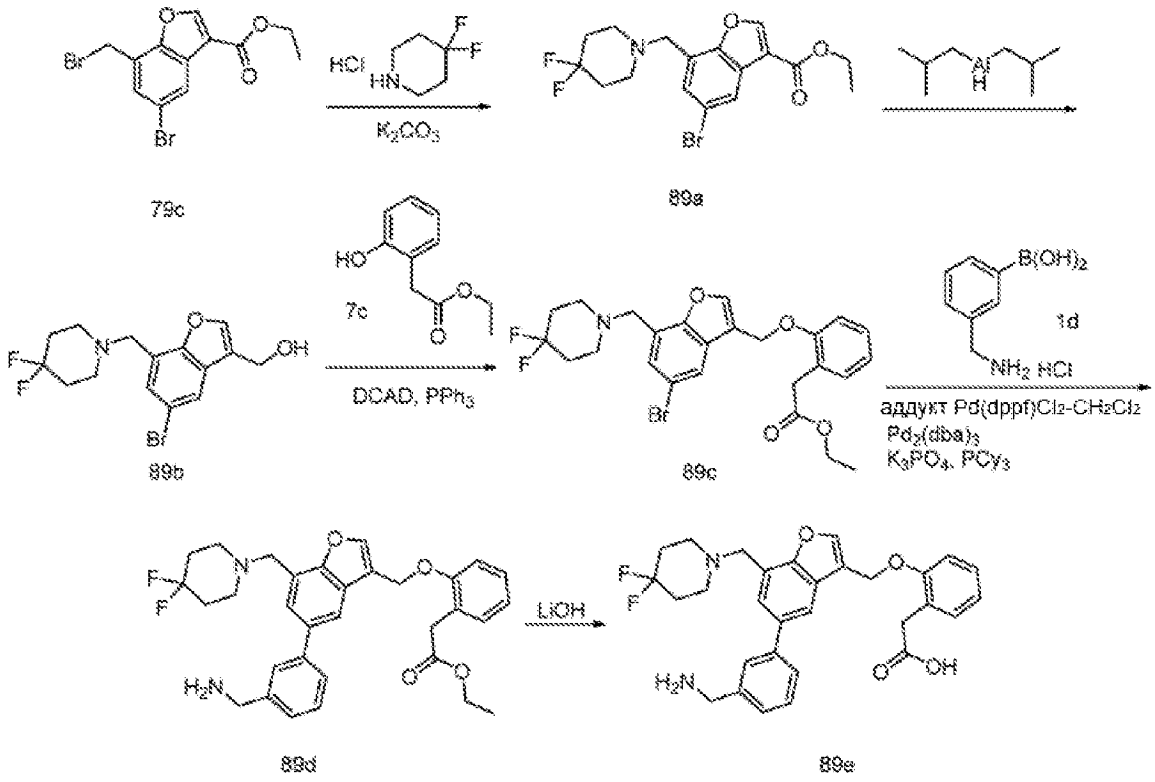
Соединение **88d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88c**) (20 мг, 0,051 ммоль) в диоксане/ТГФ (2 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой

кислоты гидрохлорид (**1d**) (19,21 мг, 0,103 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,103 мл, 0,205 ммоль), трициклогексилфосфин (2,87 мг, 10,25 мкмоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (4,19 мг, 5,13 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (4,69 мг, 5,13 мкмоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**88d**) (10 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла ; МС (ИЭР+): 417,10 (М+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88e**)

Соединение **88e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88d**) (10 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (8,06 мг, 0,192 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88e**) (5 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,37 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,21 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,34-7,19 (м, 3H), 6,97 (тд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,11 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H). МС (ИЭР+): 389,10 (М+1); МС (ИЭР-): 387,10 (М-1).

Схема 89



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**89a**)

Соединение **89a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 79, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,4 г, 1,105 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя карбонат калия (0,458 г, 3,31 ммоль), 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид (0,522 г, 3,31 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**89a**) (0,36 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,31 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,47-2,45 (м, 4H), 2,00-1,84 (м, 4H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**89b**)

Соединение **89b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**89a**) (0,36 г, 0,895 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя раствор DIBAL (2,238 мл, 2,238 ммоль; 1M в ДХМ) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] (5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**89b**) (0,28 г, выход 87%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 2,58-2,52 (м, 4H), 2,07-1,85 (м, 4H); МС (ИЭР+): 360,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89c**)

Соединение **89c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**89b**) (0,28 г, 0,777 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (0,408 г, 1,555 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**)(0,154 г, 0,855 ммоль) и раствор DCAD (0,571 мг, 1,555 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**89c**) (0,22 г, выход 54%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,57-2,52 (м, 4H), 1,99-1,88 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 522,00 (M+1).

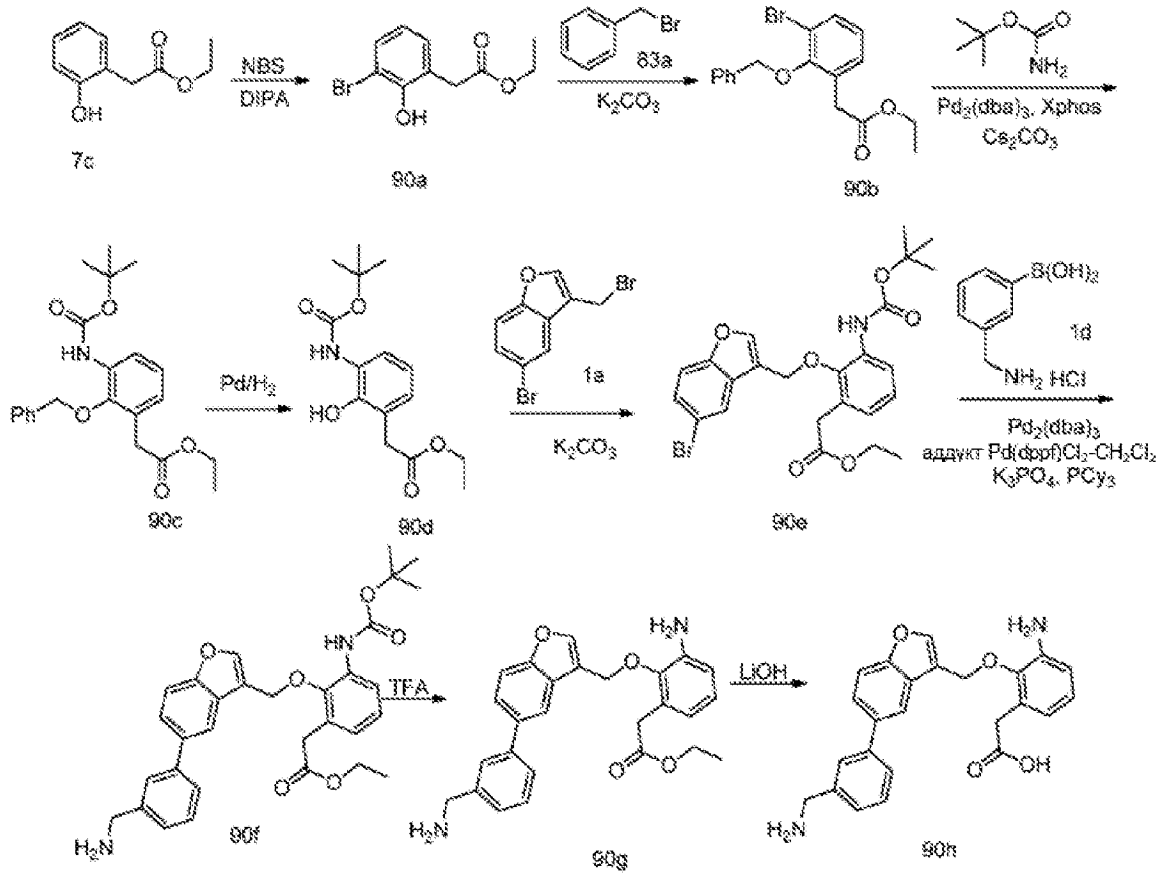
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89d**)

Соединение **89d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89c**) (0,25 г, 0,479 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,179 г, 0,957 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,957 мл, 1,914 ммоль), трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,096 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,044 г, 0,048 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,039 г, 0,048 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**89d**) (0,14 г, выход 53%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,54 (тд, J=5,9, 3,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,72 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,61-2,54 (м, 4H), 2,06-1,86 (м, 4H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89e**)

Соединение **89e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89d**) (140 мг, 0,255 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,086 г, 2,041 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89e**) (90 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,69 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 8,14 (д, J=16,0 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=14,2, 7,7 Гц, 2H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,11 (м, J=5,8 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,51-3,29 (м, 4H), 2,49-2,24 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -94,92, -100,63; МС (ИЭР+): 521,10 (M+1); МС (ИЭР-): 519,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{30}F_2N_2O_4$,2HCl,2,25H_2O: C, 56,83; H, 5,80; Cl, 11,18; N, 4,42; найдено: C, 56,72; H, 5,46; Cl, 11,33; N, 4,52.

Схема 90



Получение 2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**90h**)

Стадия-1: Получение этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**90a**)

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (6,0 г, 33,29 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли диизопропиламин (DIPA) (3,78 г, 37,36 ммоль) с последующим добавлением NBS (2,06 г, 11,57 ммоль) (порциями) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в *н*-гептане из 0-15%] с получением этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**90a**) (5,0 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,84 (с, 1H), 7,37-7,18 (м, 2H), 6,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-(бензилокси)-3-бромфенил)ацетата (**90b**)

Соединение **90b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**90a**) (23 г, 88,76 ммоль) в ацетоне (460 мл), используя (бромметил)бензол (**83a**) (18,21 г, 106,47 ммоль), K_2CO_3 (36,80 г, 266,27 ммоль) и нагревая при 50°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в *н*-гептане от 0-

15%] этил-2-(2-(бензилокси)-3-бромфенил)ацетат (**90b**)(12 г, выход 39%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,48-7,44 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 4H), 7,36-7,18 (м, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 3H), 3,63 (с, 2H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-(бензилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90c**)

Соединение **90c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 77, из этил-2-(2-(бензилокси)-3-бромфенил)ацетата (**90b**) (0,6 г, 1,718 ммоль) в толуоле (18,0 мл) и н-бутаноле (6,0 мл), используя карбонат цезия (5,15 г, 1,679 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,315 г, 0,344 ммоль), XPhos (0,328 г, 0,687 ммоль), *трет*-бутилкарбамат (0,403 г, 3,44 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 17 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в гексане от 0-50%] этил-2-(2-(бензилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**90c**) (0,55 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 408,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетата (**90d**)

Соединение **90d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 83, из этил-2-(2-(бензилокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90c**) (0,55 г, 1,427 ммоль) в MeOH (20 мл), используя палладий (0,304 г, 0,285 ммоль), используя баллон, наполненный водородом, в течение 2 дней. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в гексане от 0-50%] этил-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетат (**90d**) (0,27 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 6,75 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 318,10 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино) фенил)ацетата (**90e**)

Соединение **90e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из этил-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксифенил)ацетата (**90d**) (23,0 мг, 88,76 ммоль) в ацетоне (460 мл), используя 5-бром-3-(бромметил)бензофуран (**1a**) (0,265 г, 0,914 ммоль), K_2CO_3 (0,379 г, 2,74 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**90e**) (0,39 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=7,9, 2,0 Гц, 2H), 7,11-6,98 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 526,00 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-

ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90f**)

Соединение **90f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90e**) (50 мг, 0,099 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (37,2 мг, 0,198 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,198 мл, 0,397 ммоль), трициклогексилфосфин (5,56 мг, 0,020 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,08 мг, 9,91 мкмоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (8,10 мг, 9,91 мкмоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил) бензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетат (**90f**) (20 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла ; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,17 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,72-7,66 (м, 2Н), 7,66-7,59 (м, 1Н), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,37-7,23 (м, 3Н), 7,12 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 4,11 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 3,75 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 1,46 (с, 9Н), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 531,10 (М+1).

Стадия-7: Получение этил-2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**90g**)

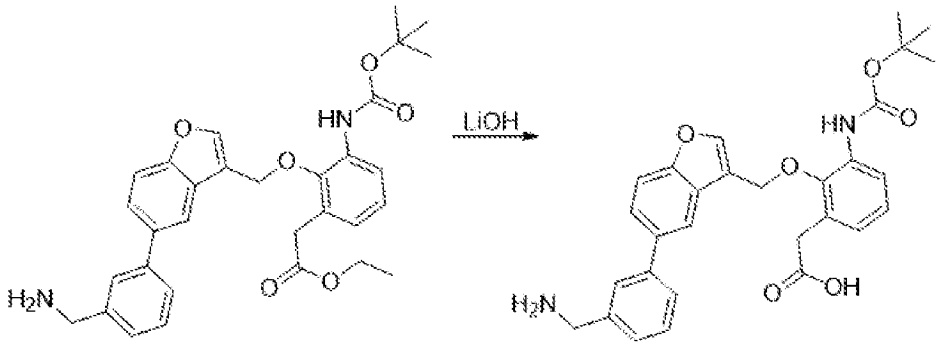
Соединение **90g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90f**) (70 мг, 0,132 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,202 мл, 2,64 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш- хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**90g**) (56,8 мг, выход 100%) в виде желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (с, 3Н), 8,16 (с, 1Н), 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,67 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1Н), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,36-7,26 (м, 2Н), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 4,12 (д, J=5,8 Гц, 2Н), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3Н).МС (ИЭР+): 431,10 (М+1).

Стадия-8: Получение 2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**90h**)

Соединение **90h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**90g**) (50 мг, 0,116 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (39 мг, 0,929 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(3-амино-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**90h**) (25 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 3Н,

D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ИЭР+): 403,05 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{22}N_2O_4$,2HCl,2,5H_2O: C, 55,39; H, 5,62; N, 5,38; найдено: C, 55,14; H, 5,53; N, 5,47.

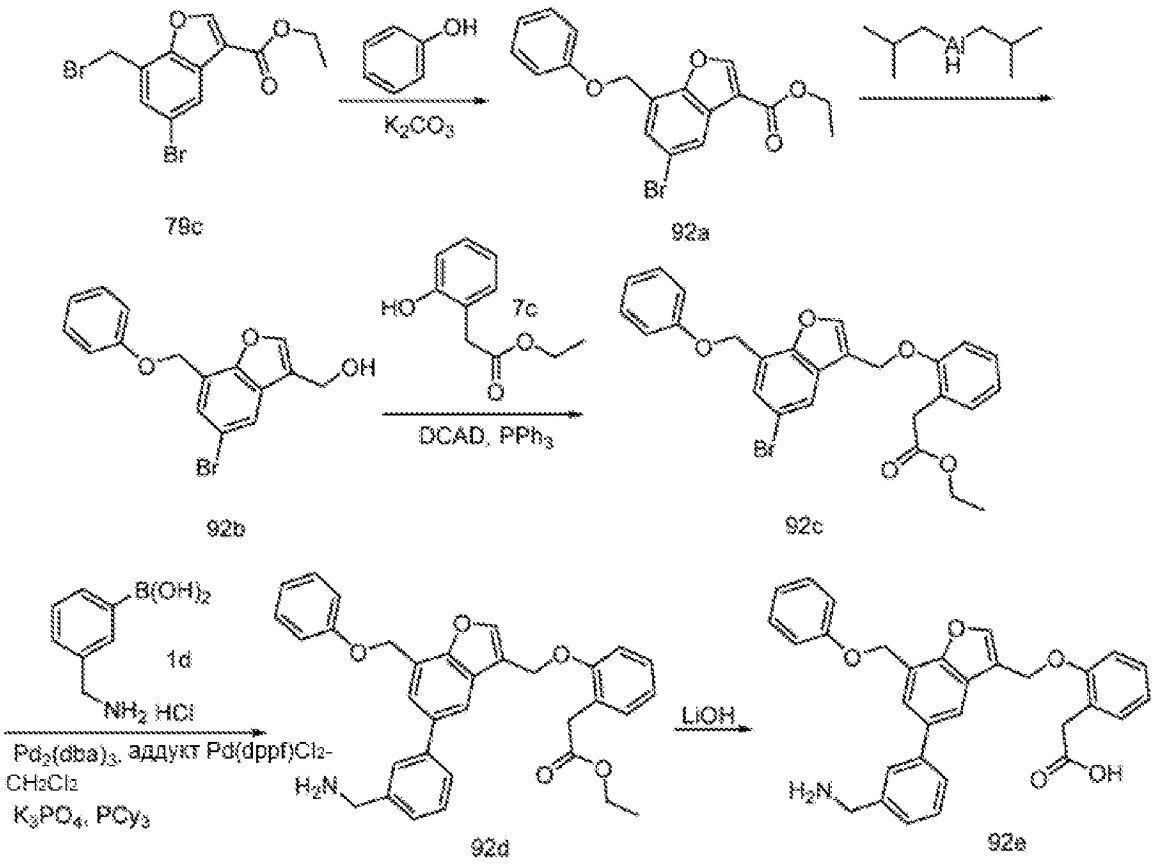
Схема 91



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (**91a**)

Соединение **91a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)ацетата (**90f**) (70 мг, 0,132 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (44,3 мг, 1,055 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)уксусной кислоты (**91a**) (33 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 1H), 8,34 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (тд, J=10,4, 9,5, 7,2 Гц, 3H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС (ИЭР+): 503,10 (M+1); МС (ИЭР-): 501,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{30}N_2O_6$.HCl,2H_2O: C, 60,57; H, 6,14; N, 4,87; найдено: C, 60,41; H, 5,75; N, 4,96.

Схема 92



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-карбоксилата (**92a**)

Соединение **92a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 79, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,4 г, 1,105 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя карбонат калия (0,458 г, 3,31 ммоль), фенол (0,312 г, 3,31 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-карбоксилат (**92a**) (0,37 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 2H), 7,02-6,90 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 396,90 (M+Na).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метанола (**92b**)

Соединение **92b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-карбоксилата (**92a**) (0,37 г, 0,986 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя раствор DIBAL (2,465 мл, 2,465 ммоль; 1M в ДХМ) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ

от 0-50%] (5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метанол (**92b**) (0,27 г, выход 82%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (с, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,25 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 354,90 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92c**)

Соединение **92c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метанола (**92b**) (0,27 г, 0,810 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (0,425 г, 1,621 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**)(0,161 г, 0,891 ммоль) раствор DCAD (0,595 г, 1,621 ммоль) в ДХМ (5 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**92c**) (0,23 г, выход 57%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (кд, J=7,1, 1,8 Гц, 3H), 7,20 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 7,01-6,89 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,00 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92d**)

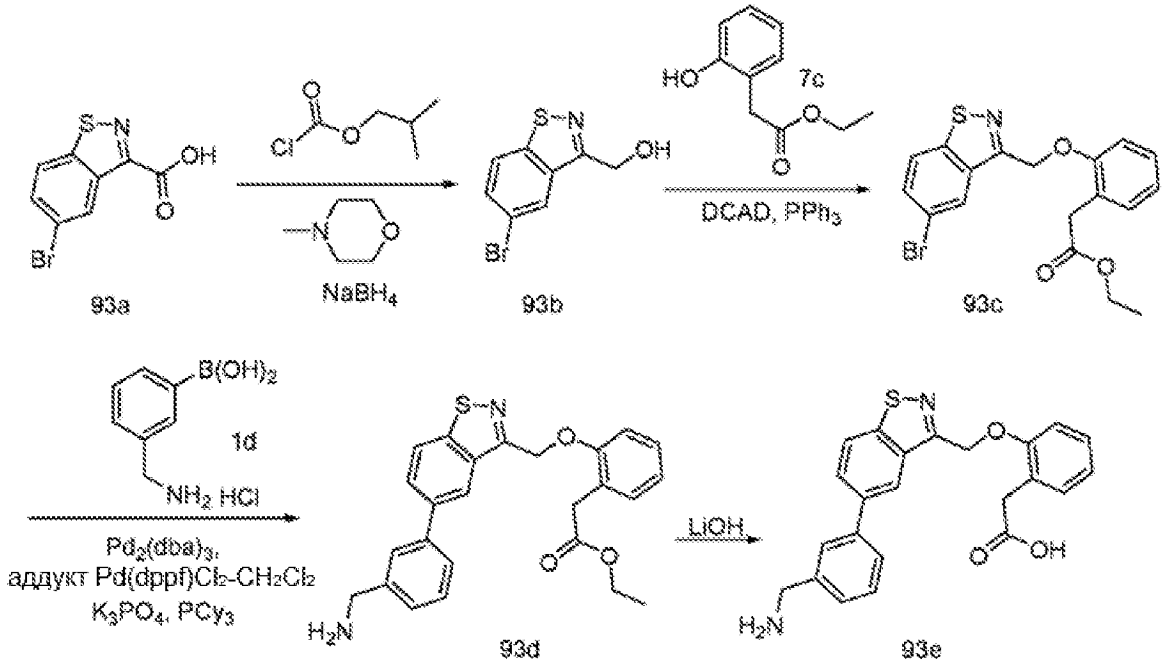
Соединение **92d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92c**) (0,23 г, 0,464 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (174 мг, 0,929 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,929 мл, 1,857 ммоль), трициклогексилфосфин (26,0 мг, 0,093 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(38,0 мг, 0,046 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43,0 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**92d**) (110 мг, выход 45%) в виде прозрачного масла ; МС (ИЭР+): 522,10 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92e**)

Соединение **92e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92d**) (110 мг, 1,687 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (71 мг, 1,687 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(феноксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92e**) (55 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ

12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 3H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,95 (дт, J=12,0, 7,3 Гц, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 494,10 (M+1); МС (ИЭР-): 492,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{27}NO_5.HCl,0,75H_2O$: C, 68,50; H, 5,47; Cl, 6,52; N, 2,58; найдено: C, 68,37; H, 5,33; Cl, 6,78; N, 2,73.

Схема 93



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93e**)

Стадия-1: Получение (5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метанола (**93b**)

Соединение **93b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 8, из 5-бромбензо[d]изотиазол-3-карбоновой кислоты (**93a**) (500 мг, 5,81 ммоль; CAS # 677304-78-8) в ТГФ (20 мл), используя N-метилморфолин (0,256 мл, 2,325 ммоль), изобутилхлорформиат (0,226 мл, 2,325 ммоль), раствор $NaBH_4$ (220 мг, 5,81 ммоль) в воде (1,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метанол (**93b**) (290 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 5,69 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,88 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93c**)

Соединение **93c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метанола (**93b**) (280 мг, 1,147 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (602 мг, 2,294 ммоль), этил-2-(2-

гидроксифенил)ацетат (**7c**) (227 мг, 1,262 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (842 мг, 2,294 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**93c**) (220 мг, выход 47%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,21 (дт, J=8,3, 1,6 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 427,90 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93d**)

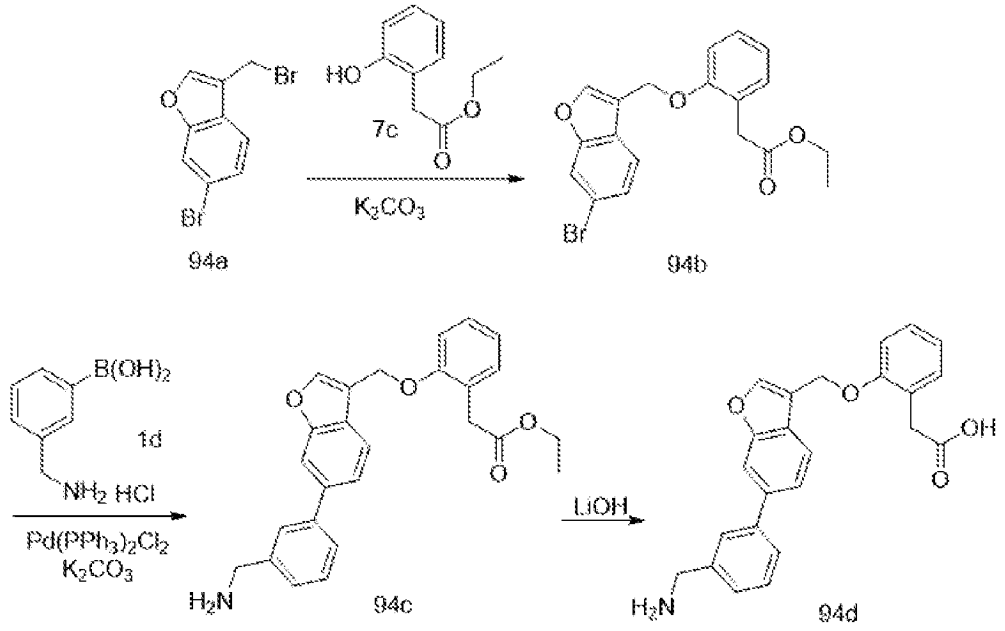
Соединение **93d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93c**) (0,2 г, 0,492 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (185 мг, 0,985 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,985 мл, 1,969 ммоль), трициклогексилфосфин (28,0 мг, 0,098 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (40,0 мг, 0,049 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (45,0 мг, 0,049 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**93d**) (120 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=15,7, 7,6 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,98-6,89 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,66 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 0,82 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 433,10 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93e**)

Соединение **93e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93d**) (120 мг, 0,277 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (93 мг, 2,219 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[d]изотиазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93e**) (75 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,03-7,95 (м, 2H), 7,83 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 3H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 405,10 (M+1); МС (ИЭР-): 403,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{23}H_{20}N_2O_3S$,1,05HCl,1,25H_2O: C,

59,37; H, 5,10; Cl, 8,00; N, 6,02; найдено: C, 59,53; H, 5,26; Cl, 8,42; N, 6,02.

Схема 94



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**94d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**94b**)

Соединение **94b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 6-бром-3-(бромметил)бензофурана (**94a**) (764 мг, 2,63 ммоль; CAS # 1133005-32-9) в ацетоне (15 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (617 мг, 3,43 ммоль), карбонат калия (1,275 г, 9,22 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((6-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**94b**) (744 мг, выход 73%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=7,8, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,25 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**94c**)

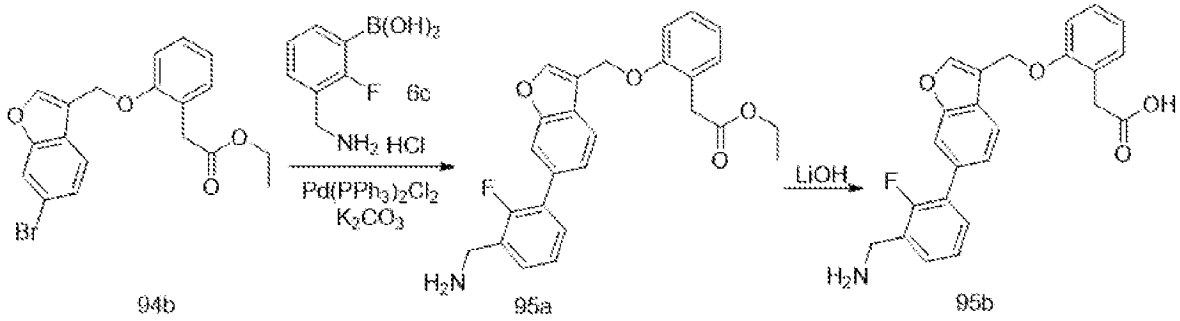
Соединение **94c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((6-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**94b**) (257 мг, 0,660 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (186 мг, 0,990 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (69,5 мг, 0,099 ммоль), раствор K_2CO_3 (274 мг, 1,981 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревая при 100°C в течение 100 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((6-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**94c**) (110 мг, выход 40%) в виде коричневого масла; МС (ИЭР+): 416,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**94d**)

Соединение **94d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**94c**) (110 мг, 0,265 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (86 мг, 2,05 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**94d**) (48 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,77-8,36 (м, 3H), 8,23-6,73 (м, 11H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 2,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); Анализ рассчитывали для: $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,1,1H2O: C, 62,43; H, 5,06; N, 3,03; Cl, 7,68; найдено: C, 62,29; H, 4,73; N, 3,05; Cl, 7,50.

Схема 95



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**95b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**95a**)

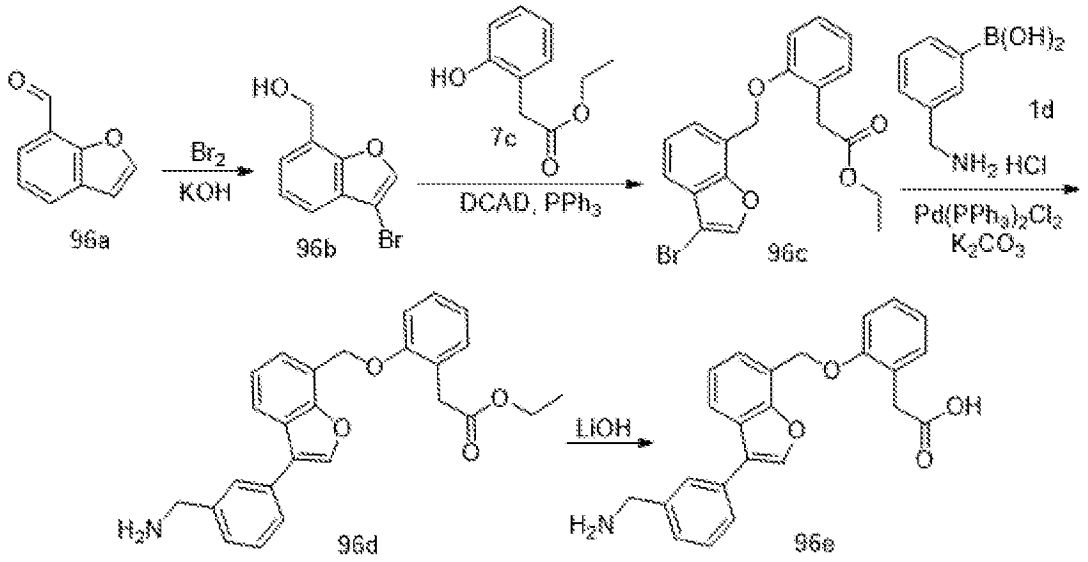
Соединение **95a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((6-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**94b**) (199 мг, 0,511 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (158 мг, 0,767 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (53,8 мг, 0,077 ммоль), раствор K_2CO_3 (212 мг, 1,534 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревая при 100 °C в течение 90 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**95a**) (170 мг, выход 77%) в виде коричневого масла; МС (ИЭР+): 867,30 (2M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**95b**)

Соединение **95b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3

Схемы 1, из этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**95a**) (170 мг, 0,392 ммоль) в ТГФ/MeOH (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (88 мг, 2,097 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((6-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**95b**) (55 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,62 (с, 3H), 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,72-7,55 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,09 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 406,1 (M+1); Анализ рассчитывали для: $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,1H_2O: C, 62,68; H, 5,04; N, 3,05; Cl, 7,71 найдено: C, 62,29; H, 4,73; N, 3,05; Cl, 7,50.

Схема 96



Получение 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96e**)

Стадия-1: Получение (3-бромбензофуран-7-ил)метанола (**96b**)

К раствору бензофуран-7-карбальдегида (**96a**)(1,05 г, 7,18 ммоль; CAS # 95333-14-5) в хлороформе (8 мл) при -10° C добавляли раствор бром (0,374 мл, 7,26 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, позволяя ей нагреться до комн. темп. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества, которое растворяли в этаноле (20 мл), добавляли KOH (918 мг, 16,36 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] с получением (3-бромбензофуран-7-ил)метанола (**96b**) (637 мг, выход 39,0%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 1H), 5,38 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,80 (д, J=5,7 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 226,95 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((3-бромбензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**96c**)

Соединение **96c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (3-бромбензофуран-7-ил)метанола (**96b**) (470 мг, 2,070 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (1,02 г, 3,89 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (733 мг, 4,07 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,44 г, 3,92 ммоль) в ДХМ (2 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((3-бромбензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетат (**96c**) (557 мг, выход 69%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,19-7,10 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**)

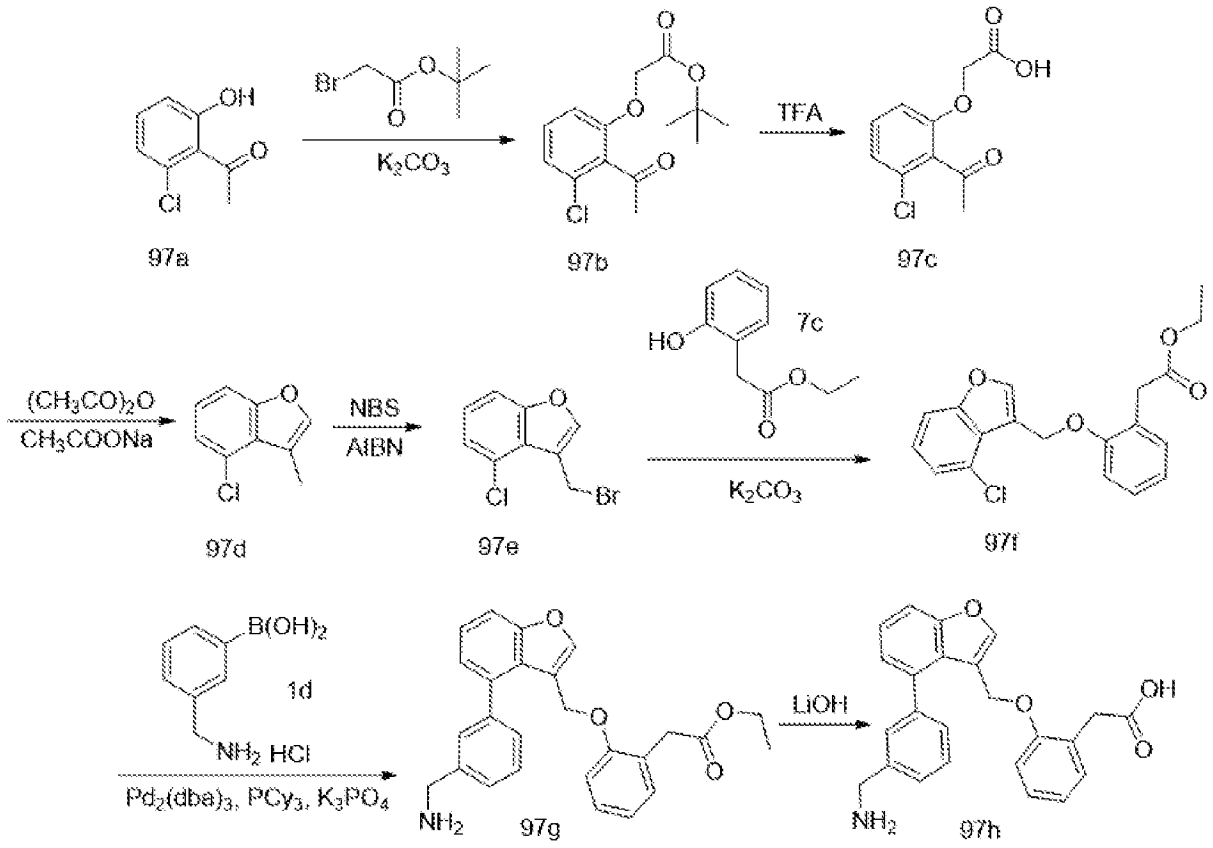
Соединение **96d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((3-бромбензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**96c**) (210 мг, 0,540 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (152 мг, 0,809 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56,8 мг, 0,081 ммоль), раствор K_2CO_3 (224 мг, 1,619 ммоль) в воде (0,5 мл) и нагревая при 100°C в течение 2,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-20%] этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетат (**96d**) (144 мг, выход 64%) в виде темного масла; МС (ИЭР+): 416,10 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96e**)

Соединение **96e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**) (143 мг, 0,344 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (99 мг, 2,359 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((3-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96e**) (73 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,57 (с, 3H), 8,46 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,11 (м, 3H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,58 (с, 2H).

МС (ИЭР+): 388,1 (M+1), 00,00 (M+Na); (ИЭР-): 386,0 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{24}H_{21}NO_4.HCl.H_2O$: C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17; Cl, 8,02; найдено: C, 65,63; H, 5,19; N, 3,28; Cl, 8,13.

Схема 97



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**97h**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)ацетата (**97b**)

Соединение **97b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из 1-(2-хлор-6-гидроксифенил)этанона (**97a**) (10 г, 46,5 ммоль; CAS # 55736-04-4) в ацетоне (50 мл), используя *трет*- бутил-2-бромацетата (4,53 г, 23,24 ммоль), K_2CO_3 (5,68 г, 41,1 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Это дало после обработки *трет*-бутил-2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)ацетат (**97b**) (5,01 г, выход 98%) в виде бесцветного масла которое использовали как таковое на следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия-2: Получение 2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)уксусной кислоты (**97c**)

Соединение **97c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)ацетата (**97b**) (5,01 г, 17,60 ммоль), используя ТФУ (10 мл, 130 ммоль) в ДХМ (20 мл). Это дало после обработки 2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)уксусную кислоту (**97c**) (4,02 г, выход 100%) в виде серого твердого вещества, которое использовали как таковое без очистки на следующей стадии; МС (ИЭР+): 229,00 (M+1).

Стадия-3: Получение 4-хлор-3-метилбензофурана (**97d**)

К раствору 2-(2-ацетил-3-хлорфенокси)уксусной кислоты (**97c**) (4,02 г, 17,58 ммоль) и уксусного ангидрида (40 мл, 424 ммоль) добавляли ацетат натрия (2,164 г, 26,4

ммоль) и нагревали в течение ночи при 145 °C. Реакционную смесь охлаждали до 70 °C, добавляли этанол (40 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали 2 N NaOH, водой, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-40%] с получением 4-хлор-3-метилбензофурана (**97d**) (2,76 г, выход 94%) в виде бесцветного масла. (Примечание: Продукт летуч, избегайте сушки в вакууме. Продукт можно сушить в роторном испарителе при 46°C, 250-300 фунтов на кв. дюйм для удаления растворителя); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 (к, J=1,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=6,4, 2,7 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 2,38 (д, J=1,4 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение 3-(бромметил)-4-хлорбензофурана (**97e**)

Соединение **97e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 58, из 4-хлор-3-метилбензофурана (**97d**) (567 мг, 3,40 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл), используя NBS (606 мг, 3,40 ммоль), AIBN (55,9 мг, 0,340 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Это дало после обработки 3-(бромметил)-4-хлорбензофуран (**97e**) (836 мг, выход 100%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали как таковое на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((4-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**97f**)

Соединение **97f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 3-(бромметил)-4-хлорбензофурана (**97e**) (0,836 г, 3,41 ммоль) в ацетоне (15 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,798 г, 4,43 ммоль), карбонат калия (1,647 г, 11,92 ммоль) и нагревая при 50°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((4-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**97f**) (671 мг, выход 57%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 7,65 (дд, J=5,9, 3,2 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,30 (тд, J=7,8, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**97g**)

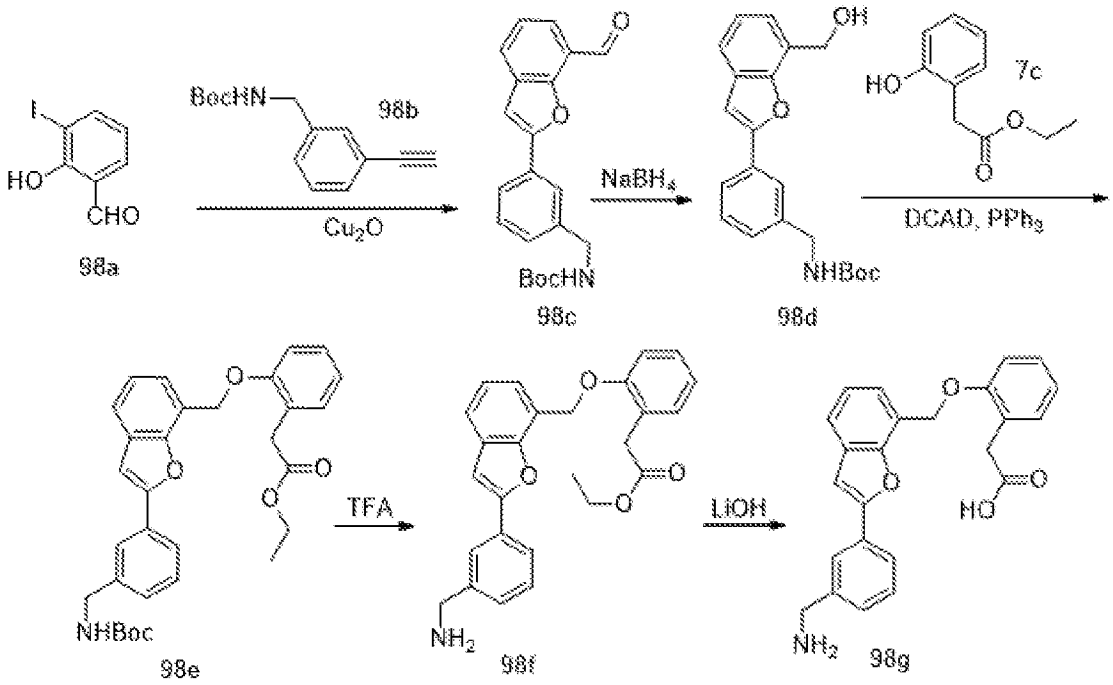
Соединение **97g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((4-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**97f**) (211 мг, 0,612 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (139 мг, 0,918 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,520 мл, 1,040 ммоль), трициклогексилфосфин (68,6 мг, 0,245 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (112 мг, 0,122 ммоль), нагревая при 135°C в течение 30 мин и при 130°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-20%] этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**97g**) (205 мг, выход 81%); МС (ИЭР+) 416,10 (М+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**97h**)

Соединение **97h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**97g**) (203 мг, 0,489 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, соотношение 1: 1), используя раствор гидрата гидроксида лития (102 мг, 2,431 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**97h**) (48 мг, выход 25%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,47 (с, 3H), 8,11 (с, 1H), 7,74-7,05 (м, 9H), 6,85 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,93 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (М+1); (ИЭР-): 386,0 (М-1); Анализ рассчитывали для: $C_{24}H_{21}NO_4$.HCl.H_2O: C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17; Cl, 8,02; найдено: C, 65,17; H, 5,35; N, 3,20; Cl, 7,93.

Схема 98



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**98g**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(7-формилбензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**98c**)

Соединение **98c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 3, из 2-гидрокси-3-иодбензальдегида (**98a**) (257 мг, 1,038 ммоль; CAS # 23602-64-4) в пиридине (5 мл), используя *трет*-бутил-3-этинилбензилкарбамат (**98b**) (200 мг, 0,865

ммоль; CAS # 871023-92-6), оксид меди(I) (62 мг, 0,432 ммоль) и нагревая при 125°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] *трет*-бутил-3-(7-формилбензофуран-2-ил)бензилкарбамат (**98c**) (220 мг, выход 72%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,45 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93-7,81 (м, 3H), 7,59-7,44 (м, 4H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 374,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-(7-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**98d**)

К раствору *трет*-бутил-3-(7-формилбензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**98c**) (220 мг, 0,626 ммоль) в ТГФ/MeOH (6 мл каждый) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (89,2 мг, 3,88 ммоль). И давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, промывали в течение 10 мин и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), EtOAc в смеси гексанов от 0-80%] с получением *трет*-бутил-3-(7-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**98d**) (155 мг, выход 70%) в виде белой пены; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,58-7,43 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 5,35 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,88 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 376,1 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**98e**)

Соединение **98e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из *трет*-бутил-3-(7-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**98d**) (155 мг, 0,877 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя трифенилфосфин (230 мг, 0,877 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (158 мг, 0,877 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (322 мг, 0,877 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетат (**98e**) (189 мг, выход 84%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,53-7,37 (м, 4H), 7,34-7,20 (м, 5H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,2 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,22 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 516,85 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**98f**)

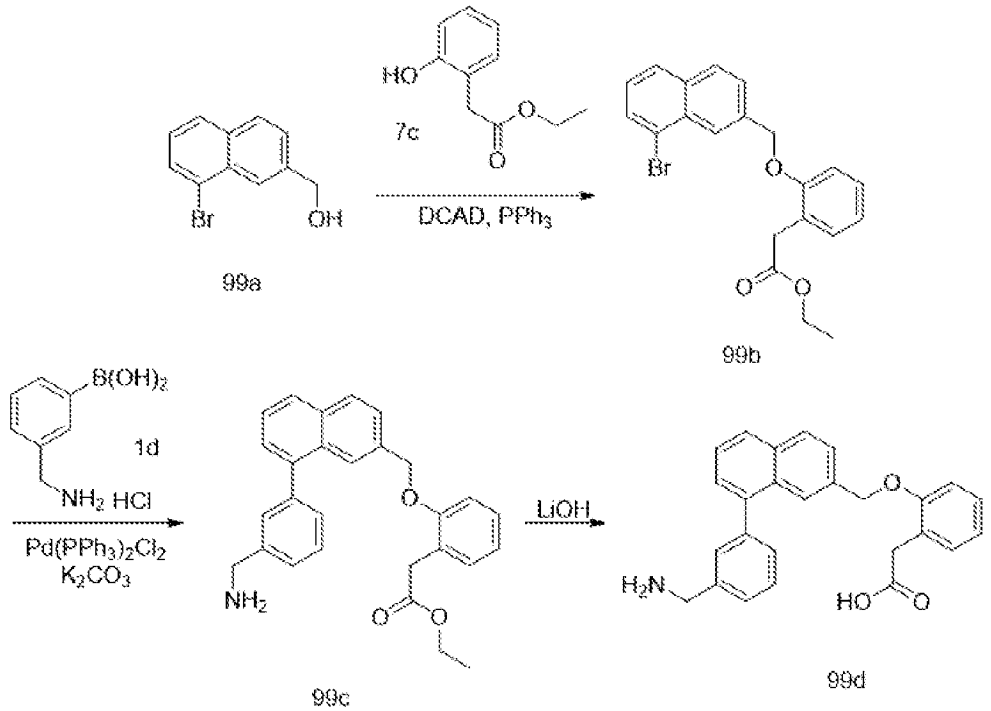
Соединение **98f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-7-

ил)метокси)фенил)ацетата (**98e**) (187 мг, 0,363 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,559 мл, 0,725 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетат (**98f**) (151 мг, выход 100%) в виде бледно-желтого масла, которое использовали как таковое для следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 416,10 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**98g**)

Соединение **98g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)ацетата (**98f**) (151 мг, 0,363 ммоль) в МеОН/ТГФ (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (160 мг, 3,81 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-7-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**98g**) (120 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,20 (с, 3Н), 8,19 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,67 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,62-7,41 (м, 4Н), 7,36-7,14 (м, 4Н), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 3,59 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 388,1 (М+1), 00,00 (M+Na); (ИЭР-): 386,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_4$.HCl,1,5H2O: С, 63,93; Н, 5,59; Cl, 7,86; N, 3,11; найдено: С, 63,55; Н, 5,30; Cl, 8,26; N, 3,36.

Схема 99



Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((8-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата

(**99b**)

Соединение **99b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (8-бромнафталин-2-ил)метанола (**99a**) (350 мг, 1,476 ммоль; CAS # 127810-63-3) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (426 мг, 1,624 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,266 г, 1,476 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (596 мг, 1,624 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((8-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**99b**) (300 мг, выход 51%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (д, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (дт, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,11 (дт, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

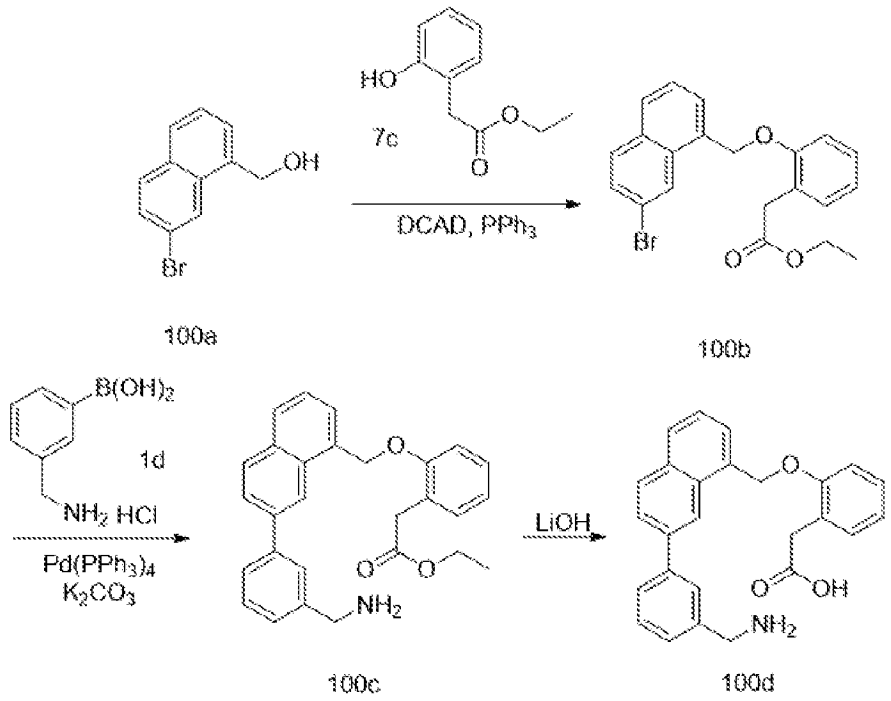
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**99c**)

Соединение **99c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((8-бромнафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**99b**) (200 мг, 0,501 ммоль) в диоксане (6 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (169 мг, 0,902 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (53 мг, 0,075 ммоль), раствор K_2CO_3 (208 мг, 1,503 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**99c**) (82 мг, выход 39%); МС (ИЭР+): 426,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99d**)

Соединение **99d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**99c**) (82 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (21,02 мг, 0,501 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((8-(3-(аминометил)фенил)нафталин-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99d**) (25 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,56 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,67-7,54 (м, 5H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,45 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ИЭР+): 398,2 (M+1); (ИЭР-): 396,1 (M-1).

Схема 100



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-бромнафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетата (**100b**)

Соединение **100b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (7-бромнафталин-1-ил)метанола (**100a**) (358 мг, 1,510 ммоль; CAS # 1058115-75-5) в ДХМ (30 мл), используя трифенилфосфин (436 мг, 1,661 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,299 г, 1,661 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (610 мг, 1,661 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бромнафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетат (**100b**) (381 мг, выход 63%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76-7,67 (м, 2H), 7,57 (дд, J=8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,95 (дт, J=7,4, 4,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 421,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетата (**100c**)

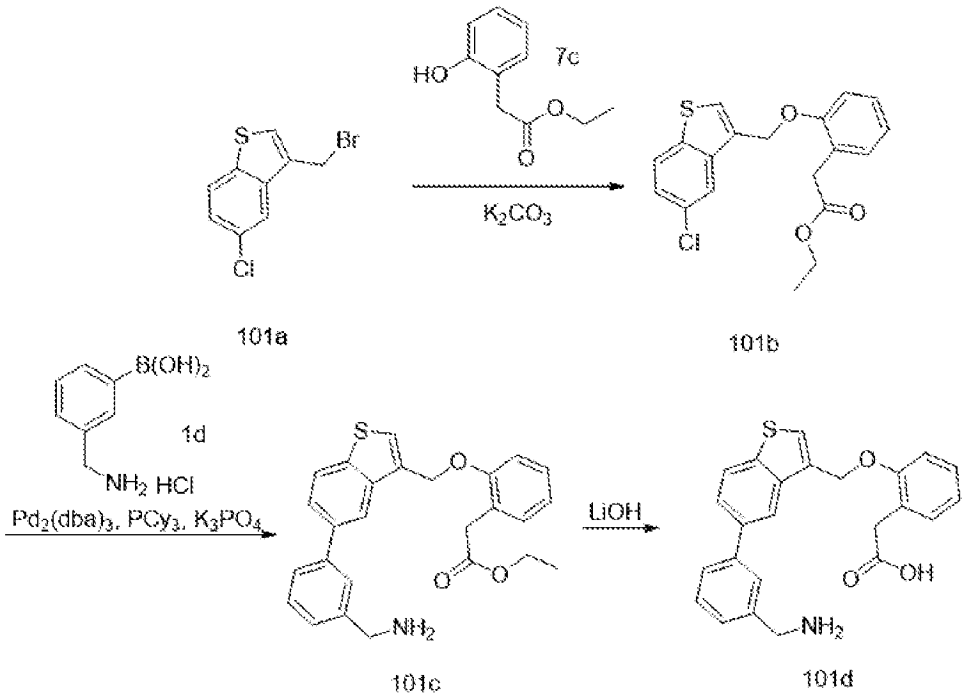
Соединение **100c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бромнафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетата (**100b**) (380 мг, 0,952 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (268 мг, 1,428 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (165 мг, 0,143 ммоль), раствор K_2CO_3 (329 мг, 2,379 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетат (**100c**) (215 мг, выход 53%); МС (ИЭР+): 426,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100d**)

Соединение **100d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)ацетата (**100c**) (215 мг, 0,505 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (160 мг, 3,81 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)нафталин-1-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100d**) (25 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,59 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,14-8,06 (м, 2H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,76 (дд, J=7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 3H), 7,35 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+) 398,1 (М+1); (ИЭР-) 396,1 (М-1).

Схема 101



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**101d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**101b**)

Соединение **101b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 3-(бромметил)-5-хлорбензо[b]тиофена (**101a**) (2,5 г, 9,56 ммоль; CAS # 1198-51-2) в ДМФА (15 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (1,895 г, 10,51 ммоль), карбонат калия (3,96 г, 28,7 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в

течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**101b**) (1,6 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 383,0 (M+Na).

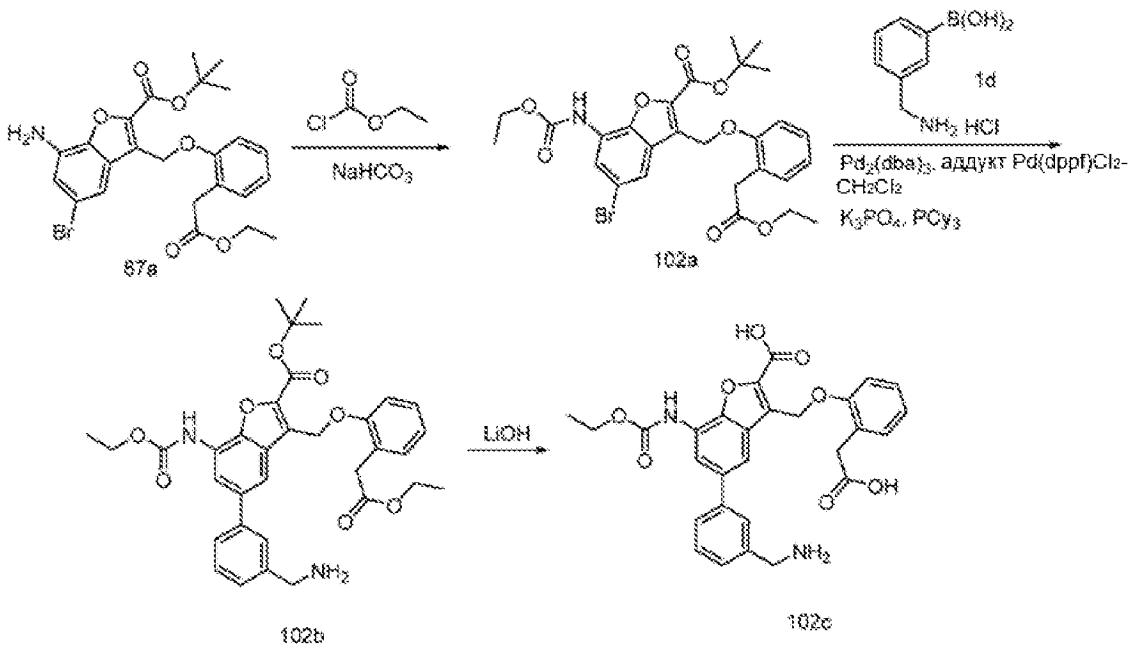
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**101c**)

Соединение **101c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**101b**) (450 мг, 1,247 ммоль) в диоксане (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (351 мг, 1,871 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (1,060 мл, 2,120 ммоль), трициклогексилфосфин (105 мг, 0,374 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 125°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**101c**) (265 мг, выход 49%); МС (ИЭР+): 432,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**101d**)

Соединение **101d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**101c**) (265 мг, 0,614 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (135 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[b]тиофен-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**101d**) (177 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89-7,71 (м, 3H), 7,58-7,41 (м, 2H), 7,34-7,16 (м, 3H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+) 404,1 (M+1); (ИЭР-) 401,9 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{21}NO_3S.HCl,0,25H_2O$: C, 64,86; H, 5,10; Cl, 7,98; N, 3,15; найдено: C, 64,82; H, 5,08; Cl, 8,11; N, 3,25.

Схема 102



Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил) амино)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**102c**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилата (**102a**)

К раствору *трет*-бутил-7-амино-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**87a**) (326 мг, 0,646 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (2 мл) при 0°C добавляли гидрокарбонат натрия (81 мг, 0,97 ммоль), этилхлорформиат (0,093 мл, 0,97 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилата (**102a**) (331 мг, выход 89%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,22 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,56 (с, 9H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 598,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилата (**102b**)

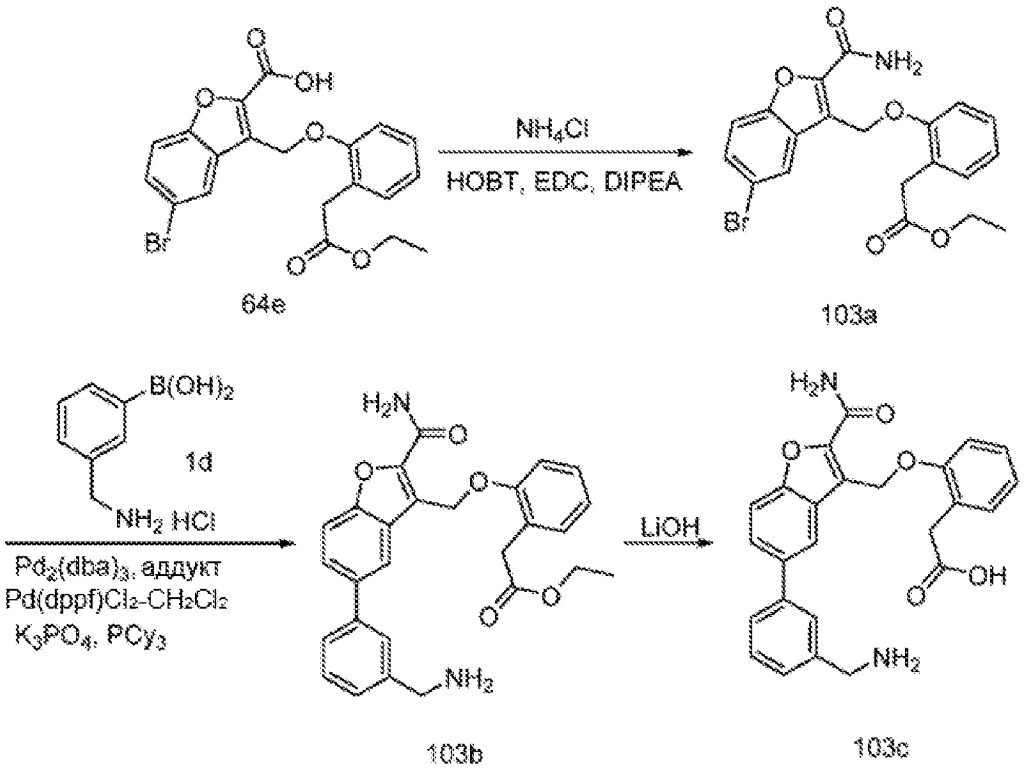
Соединение **102b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилата (**102a**) (331 мг, 0,574 ммоль) в диоксане/ТГФ (5 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (215 мг, 1,148 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,148 мл, 2,297 ммоль),

трициклогексилфосфин (48,3 мг, 0,172 ммоль) аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (46,9 мг, 0,057 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,6 мг, 0,057 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилат (**102b**)(186 мг, выход 54%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 603,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**102c**)

Соединение **102c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоксилата (**102b**) (186 мг, 0,309 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (72,3 мг, 1,723 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(карбоксиметил)фенокси)метил)-7-((этоксикарбонил)амино)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**102c**) (62 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,63 (шир. с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,82 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,44 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,89 (дд, J=12,9, 1,7 Гц, 2H), 7,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 519,1 (M+1); (ИЭР-): 517,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{26}N_2O_8$.HCl,2H_2O: C, 56,90; H, 5,29; Cl, 6,00; N, 4,74; найдено: C, 57,20; H, 5,34; Cl, 5,82; N, 4,68.

Схема 103



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**103c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**103a**)

К раствору 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**64e**) (400 мг, 0,923 ммоль) в ДМФА (5 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксибензотриазол (HOBT) (156 мг, 1,016 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDC) (265 мг, 1,385 ммоль), хлорид аммония (99 мг, 1,847 ммоль) и DIPEA (0,322 мл, 1,847 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3x), солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((5-бром-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**103a**) (410 мг, выход 88%) в виде полутвердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,30-7,15 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**103b**)

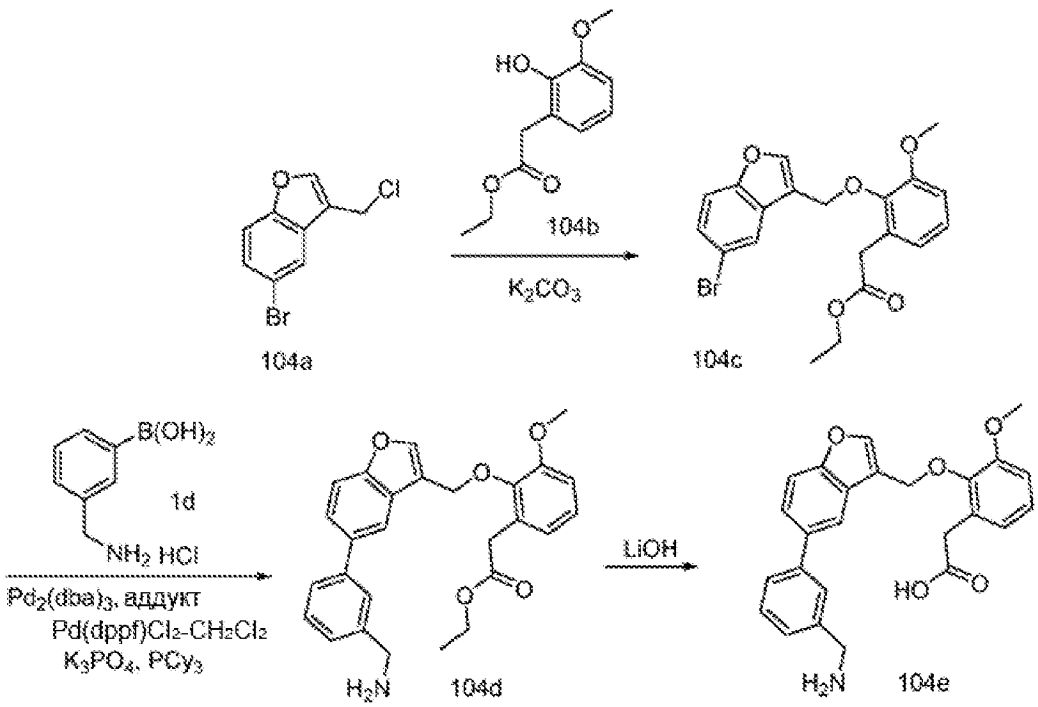
Соединение **103b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**103a**) (400 мг, 0,925 ммоль) в диоксане/ТГФ (5 мл каждый), используя 3-

(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (347 мг, 1,851 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,851 мл, 3,70 ммоль), трициклогексилфосфин (78,0 мг, 0,278 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (76,0 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (85,0 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**103b**) (201 мг, выход 47%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 459,1 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**103c**)

Соединение **103c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**103b**) (201 мг, 0,438 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (116 мг, 2,78 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-карбамоилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**103c**) (41 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,43 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,10 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,57-7,45 (м, 2H), 7,28-7,14 (м, 3H), 6,95-6,85 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 4,11 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 431,1 (М+1); (ИЭР-): 429,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{22}N_2O_5$.HCl,1,75H_2O: C, 60,24; H, 5,36; Cl, 7,11; N, 5,62; найдено: C, 60,26; H, 5,26; Cl, 7,04; N, 5,53 .

Схема 104



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (**104e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**104c**)

Соединение **104c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (500 мг, 2,037 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетат (**104b**) (0,389; 1,852 ммоль CAS # 1261620-23-8), карбонат калия (0,768 г, 5,55 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетат (**104c**) (633 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,82 (дд, J=5,5, 3,7 Гц, 1H), 5,13-5,04 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**104d**)

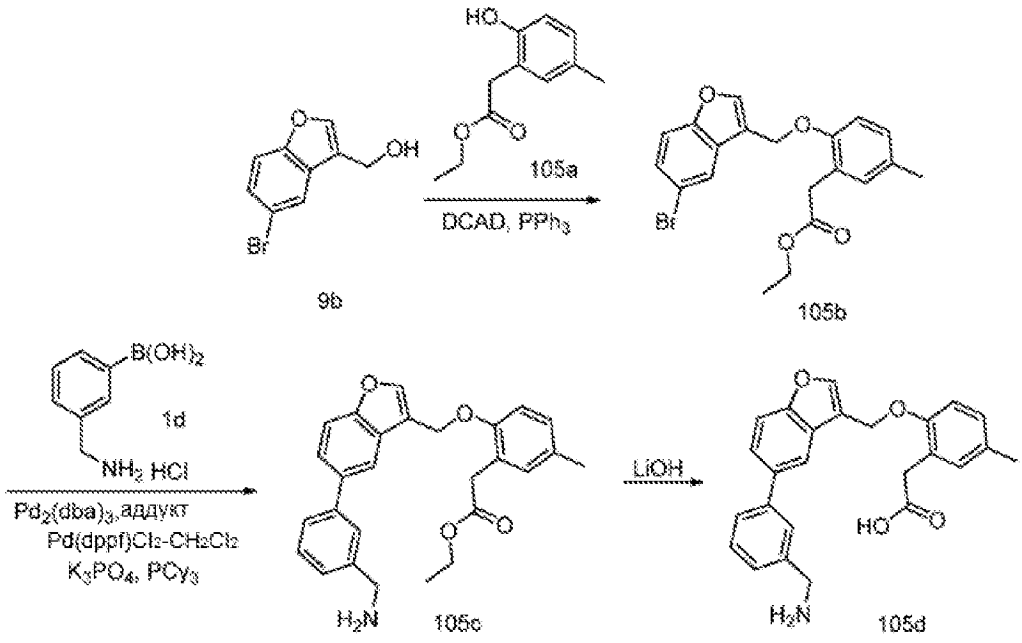
Соединение **104d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**104c**) (633 мг, 1,693 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (635 мг, 3,39 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (3,39 мл, 6,77 ммоль), трициклогексилфосфин (95 мг, 0,339 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (138 мг, 0,169 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (155 мг, 0,169 ммоль) и нагревая при

95°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетат (**104d**) (167 мг, выход 22%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,52 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=4,6 Гц, 2H), 6,81 (т, J=4,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,95-3,86 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 446,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (1**04e**)

Соединение **104e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**104d**) (167 мг, 0,375 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (35,9 мг, 1,499 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (1**04e**) (79 мг, выход 51%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45-8,25 (м, 3H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,83 (дд, J=5,7, 3,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,20 (M+1). Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.H_2O: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; найдено: C, 63,85; H, 5,69; Cl, 7,81; N, 3,15.

Схема 105



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**105d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**105b**)

Соединение **105b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**) (250 мг, 1,101 ммоль), трифенилфосфин (375 мг, 1,431 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетат (**105a**) (321 мг, 1,652 ммоль; CAS # 41873-67-0) в ДХМ (7 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (526 мг, 1,431 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетат (**105b**)(224 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 5,24-5,16 (м, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 425,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**105c**)

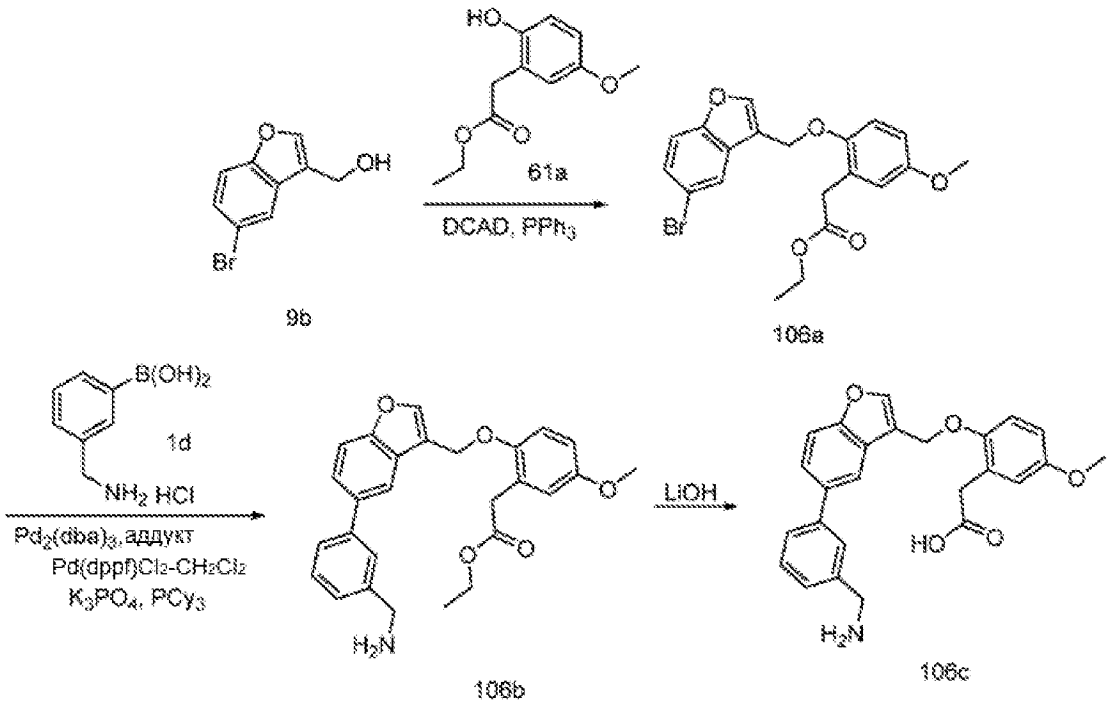
Соединение **105c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**105b**) (224 мг, 0,555 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (208 мг, 1,111 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,111 мл, 2,222 ммоль), трициклогексилфосфин (31,2 мг, 0,111 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (45,4 мг, 0,056 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (50,9 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетат (**105c**) (154 мг, выход 64%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,10 (с, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,74 (к, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**105d**)

Соединение **105d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**105c**) (154 мг, 0,359 ммоль) в ТГФ (2 мл, соотношение: 10,0), метаноле (0,2 мл, соотношение: 1,0) и воде (0,2 мл, соотношение: 1,000), используя раствор гидрата гидроксида лития (34,3 мг, 1,434 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**105d**) (47 мг, выход 33%) в виде светло-коричневого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H), 8,39 (с, 3H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 3H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); ^{1}НЯМР (300 МГц, ДМСО/D_2O) δ 8,03 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74-7,64 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,19 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,10 (M+1); МС (ИЭР-): 400,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$,1HCl,1H_2O: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; найдено: C,65,46; H, 5,59; Cl, 7,84; N, 3,17.

Схема 106



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**106c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**106a**)

Соединение **106a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**9b**)(500 мг, 2,202 ммоль) в ДХМ (7 мл), используя трифенилфосфин (751 мг, 2,86 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (**61a**) (964 мг, 3,30 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1051 мг, 2,86 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетат (**106a**) (462 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,90-6,79 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,01 (т, J=7,1

Гц, 3H); МС (ИЭР+): 440,90 (M+Na).

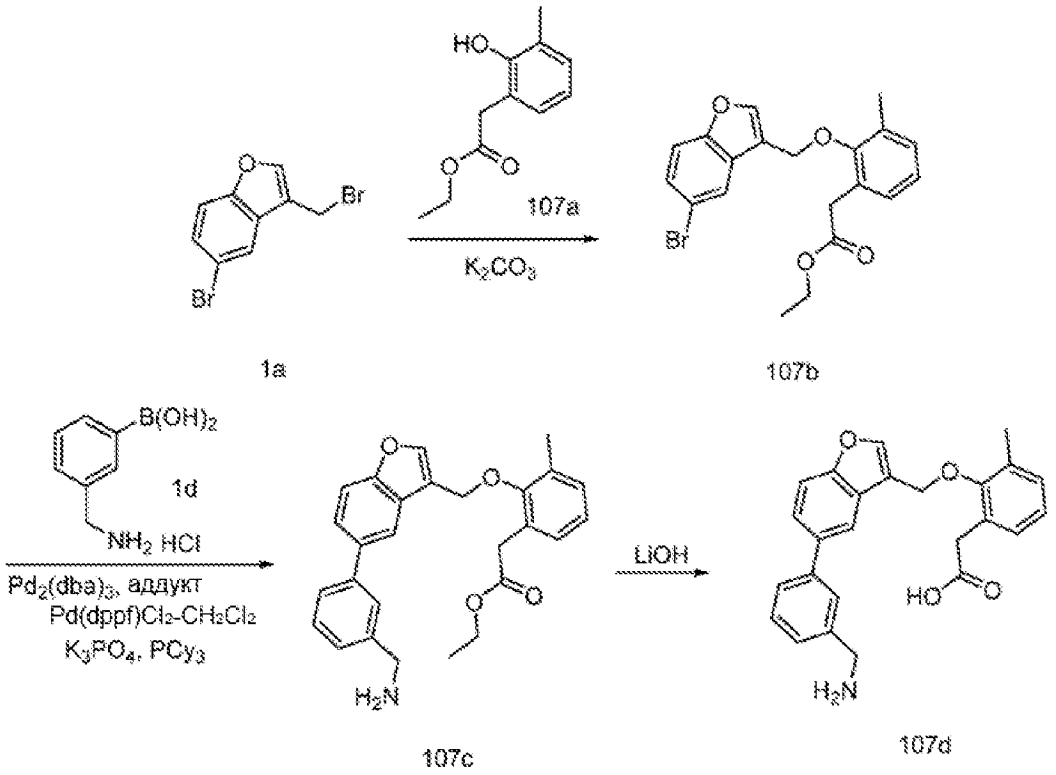
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**106b**)

Соединение **106b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**106a**) (462 мг, 1,102 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (413 мг, 2,204 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,204 мл, 4,41 ммоль), трициклогексилфосфин (61,8 мг, 0,220 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (90 мг, 0,110 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (101 мг, 0,11 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетат (**106b**) (319 мг, выход 67%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 3H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,84 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,78 (к, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 446,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**106c**)

Соединение **106c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**106b**) (319 мг, 0,716 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (68,6 мг, 2,86 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**106c**) (125 мг, выход 40%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,37 (с, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=9,8 Гц, 1H), 6,86-6,82 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); ^{1}НЯМР (300 МГц, ДМСО/D_2O) δ 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,83-6,75 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,47 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1 (M+1); (ИЭР-): 416,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,2H_2O: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; найдено: C, 63,79; H, 5,25; Cl, 7,39; N, 2,93.

Схема 107



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**107d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**107b**)

Соединение **107b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (500 мг, 1,724 ммоль) в ДМФА (3 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетат (**107a**) (0,798 г, 4,43 ммоль; CAS # 1261620-23-8), карбонат калия (0,650 г, 4,70 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**107b**) (603 мг, выход 95%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,01 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,90 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**107c**)

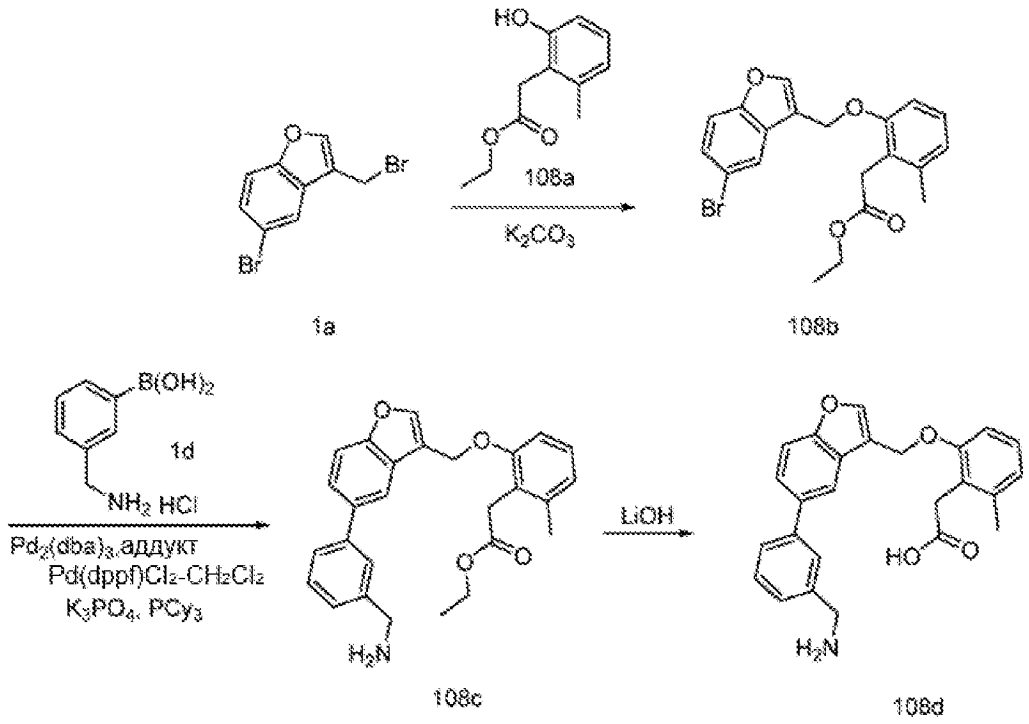
Соединение **107c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**107b**) (603 мг, 1,438 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (539 мг, 2,88 ммоль), 2М раствор K_3PO_4 (2,88 мл, 5,75 ммоль), трициклогексилфосфин (81 мг, 0,288 ммоль), аддукт

$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (117 мг, 0,144 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (132 мг, 0,144 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**107c**) (349 мг, выход 57%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75-7,61 (м, 3H), 7,52 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**107d**)

Соединение **107d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**107c**) (349 мг, 0,813 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (78 мг, 3,25 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**107d**) (160 мг, выход 49%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,77-7,66 (м, 3H), 7,59-7,44 (м, 2H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,03 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,07 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,28 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1) ; (ИЭР-): 400,1 (M-1).

Схема 108



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**108d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**108b**)

Соединение **108b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (500 мг, 1,724 ммоль) в ДМФА (3 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**108a**) (0,304 г, 1,568 ммоль; CAS # 1261862-53-6), карбонат калия (0,650 г, 4,70 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетат (**108b**)(438 мг, выход 69%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (д, J=1,0 Гц, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 403,00 (M+1) , 424,90 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**108c**)

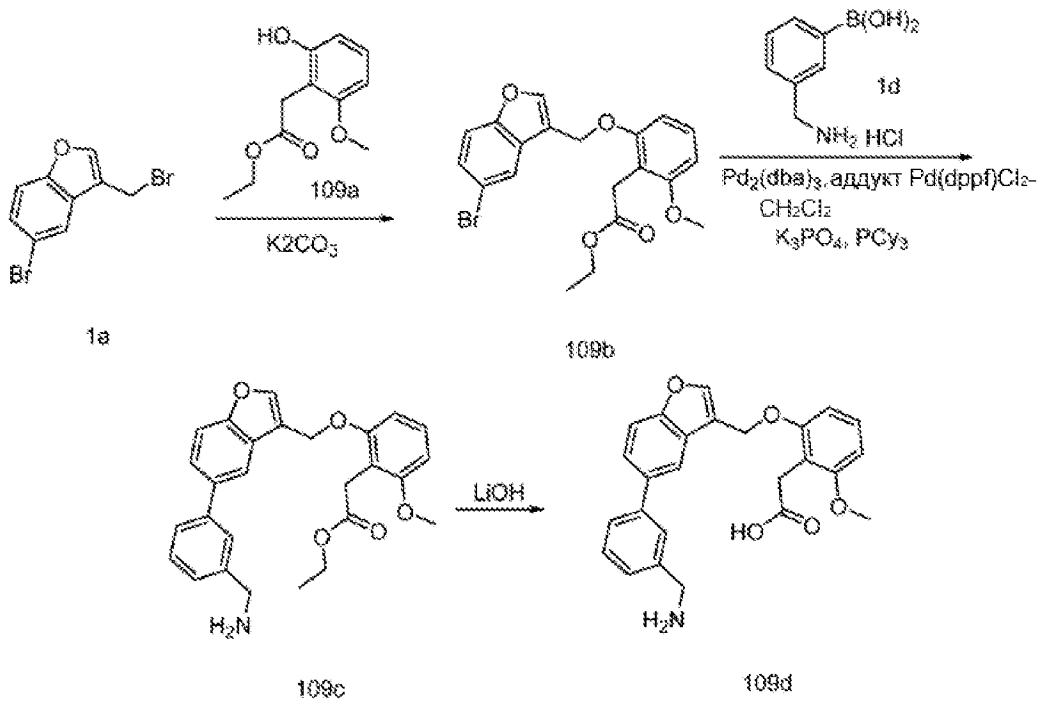
Соединение **108c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**108b**)(438 мг, 1,086 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (407 мг, 2,172 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,172 мл, 4,34 ммоль), трициклогексилфосфин (60,9 мг, 0,217 ммоль) аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (89 мг, 0,109 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (99 мг, 0,109 ммоль) и нагревая

при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетат (**108c**) (374 мг, выход 80%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**108d**)

Соединение **108d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**108c**) (374 мг, 0,871 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (83 мг, 3,48 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**108d**) (103 мг, выход 30%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,69 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,22 (с, 3H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,07 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74-7,63 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,15 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,18 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,1 (M+1); (ИЭР-): 400,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,1,25H_2O: C, 65,21; H, 5,80; Cl, 7,70; N, 3,04; найдено: C, 65,20; H, 5,80; Cl, 8,11; N, 3,03.

Схема 109



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**109d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**109b**)

Соединение **109b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензофурана (**1a**) (500 мг, 1,724 ммоль) в ДМФА (3 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетат (**109a**) (0,330 г, 1,568 ммоль; CAS # 187968-46-3), карбонат калия (0,650 г, 4,70 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетат (**109b**) (422 мг, выход 64%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 440,90 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**109c**)

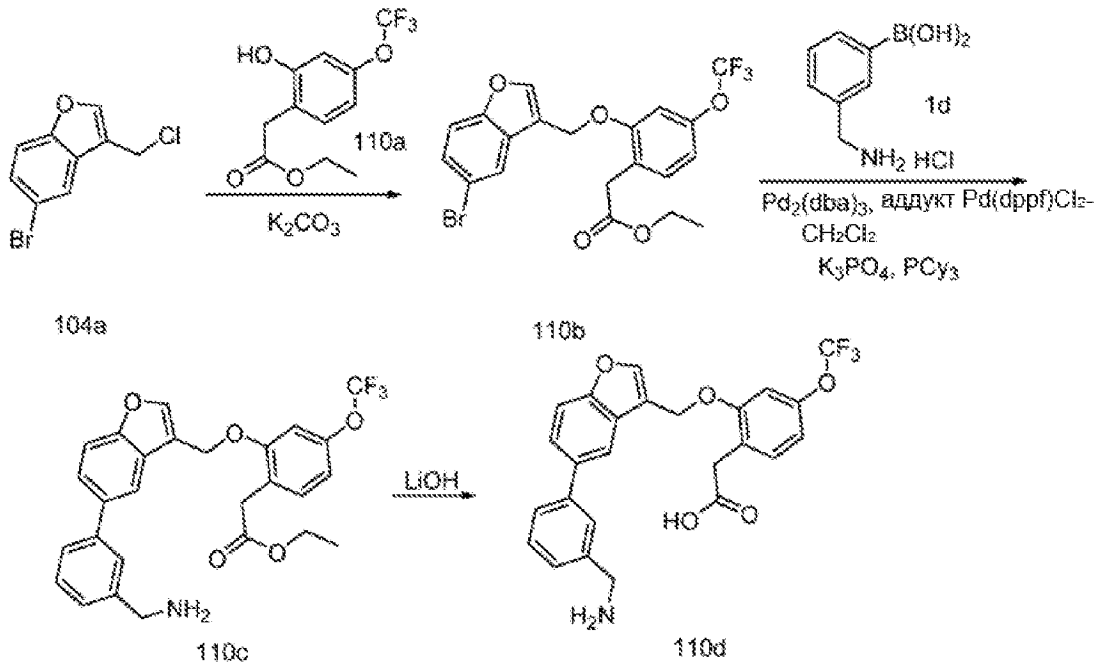
Соединение **109c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**109b**) (422 мг, 1,046 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (392 мг, 2,093 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,093 мл, 4,19 ммоль), трициклогексилфосфин (58,7 мг, 0,209 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (85 мг, 0,105 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,105 ммоль) и нагревая

при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетат (**109c**) (154 мг, выход 33%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 3H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,80 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,77-3,71 (м, 5H), 3,53 (с, 2H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 446,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**109d**)

Соединение **109d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**109c**) (156 мг, 0,350 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (63,5 мг, 1,401 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**109d**) (26 мг, выход 18%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10-12,00 (м, 1H), 8,40-8,29 (м, 3H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,10 (M+1); (ИЭР-): 416,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$,1HCl,1H_2O: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; найдено: C, 63,83; H, 5,44; Cl, 7,81; N, 2,99.

Схема 110



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**110d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**110b**)

Соединение **110b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (500 мг, 2,037 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (**110a**) (0,489 г, 1,852 ммоль; CAS # 1261673-71-5), карбонат калия (0,768 г, 5,55 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (**110b**) (815 мг, выход 93%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,65; МС (ИЭР+): 494,90 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**110c**)

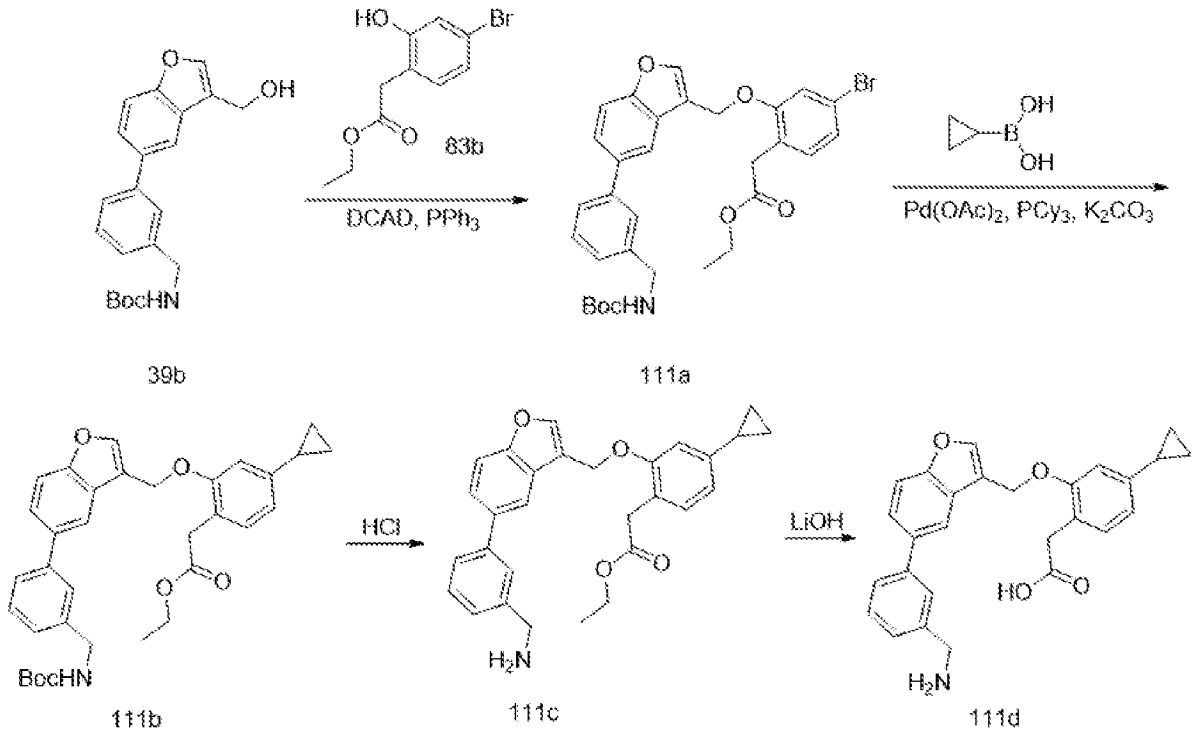
Соединение **110c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**110b**) (815 мг, 1,722 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (646 мг, 3,44 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (3,44 мл, 6,89 ммоль), трициклогексилфосфин (97 мг, 0,344 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (141 мг, 0,172 ммоль), Pd_2(dba)$_3$ (158 мг, 0,172 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ

от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (**110c**) (263 мг, выход 31%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 3H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,72 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,63; МС (ИЭР+): 500,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**110d**)

Соединение **110d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**110c**) (263 мг, 0,527 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (50,4 мг, 2,106 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**110d**) (114 мг, выход 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 8,37-8,28 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,69 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -56,70; МС (ИЭР+) 472,00 (M+1); (ИЭР-): 470,00 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{20}F_3NO_{5,1}$,1HCl.H_2O: C, 56,70; H, 4,40; Cl, 7,36; N, 2,65; найдено: C, 56,62; H, 4,42; Cl, 7,12; N, 2,72.

Схема 111



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**111d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-бром-2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111a**)

Соединение **111a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)бензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**39b**) (400 мг, 1,132 ммоль) в ДХМ (7 мл), используя трифенилфосфин (386 мг, 1,471 ммоль), этил-2-(4-бром-2-гидроксифенил)ацетат (**83b**) (440 мг, 1,698 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (540 мг, 1,471 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(4-бром-2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**111a**) (358 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,21 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,87-0,76 (м, 3H); МС (ИЭР+): 616,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (**111b**)

К раствору этил-2-(4-бром-2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111a**) (358 мг, 0,602 ммоль) в толуоле (5 мл) и воде (0,25 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (67,2 мг, 0,783 ммоль), ацетат палладия (6,76 мг, 0,030 ммоль), трициклогексилфосфин (152 мг, 0,542 ммоль) и карбонат калия (291 мг, 2,108 ммоль) в атмосфере аргона и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (40 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0 до 20%] с получением этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (**111b**) (226 мг, выход 67,5%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 3H), 7,53-7,35 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,21 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,72 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,92 (тд, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,99-0,88 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (дт, J=5,2, 3,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 578,10 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (**111c**)

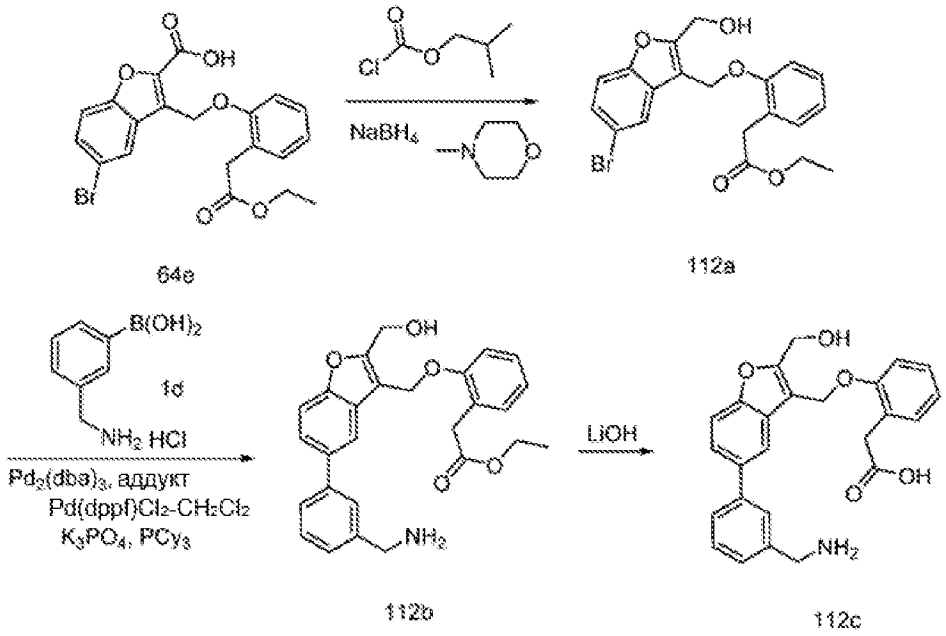
Соединение **111c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-

ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (**111b**) (201 мг, 0,414 ммоль), используя HCl (4N в диоксане, 0,517 мл, 2,070 ммоль) в EtOH (4 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетат (**111c**) (155 мг, выход 97%) которое использовали как таковой для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 3H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,73 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,01-0,89 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,80-0,67 (м, 2H); МС (ИЭР+): 456,10 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**111d**)

Соединение **111d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)ацетата (**111c**) (155 мг, 0,340 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (32,6 мг, 1,361 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**111d**) (43 мг, выход 30%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (шир. с, 1 H) 8,30 (шир. с, 3H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80-7,72 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,69-6,61 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,98-1,86 (м, 1H), 0,99-0,89 (м, 2H), 0,75-0,64 (м, 2H); МС (ИЭР+): 428,10 (M+1), ES-) 426,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{25}NO_4$,1,1HCl,1,25H_2O: C, 66,17; H, 5,88; Cl, 7,96; N, 2,86; найдено: C, 66,18; H, 5,72; Cl, 8,09; N, 3,04.

Схема 112



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил) уксусной кислоты (**112c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112a**)

Соединение **112a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**64e**) (5,5 г, 12,69 ммоль) в ТГФ (40 мл), используя N-метилморфолин (1,675 мл, 15,23 ммоль), изобутилхлорформиат(2,001 мл, 15,23 ммоль) и раствор $NaBH_4$ (1,441 г, 38,1 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**112a**) (3,8 г, выход 71%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 2H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,92 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112b**)

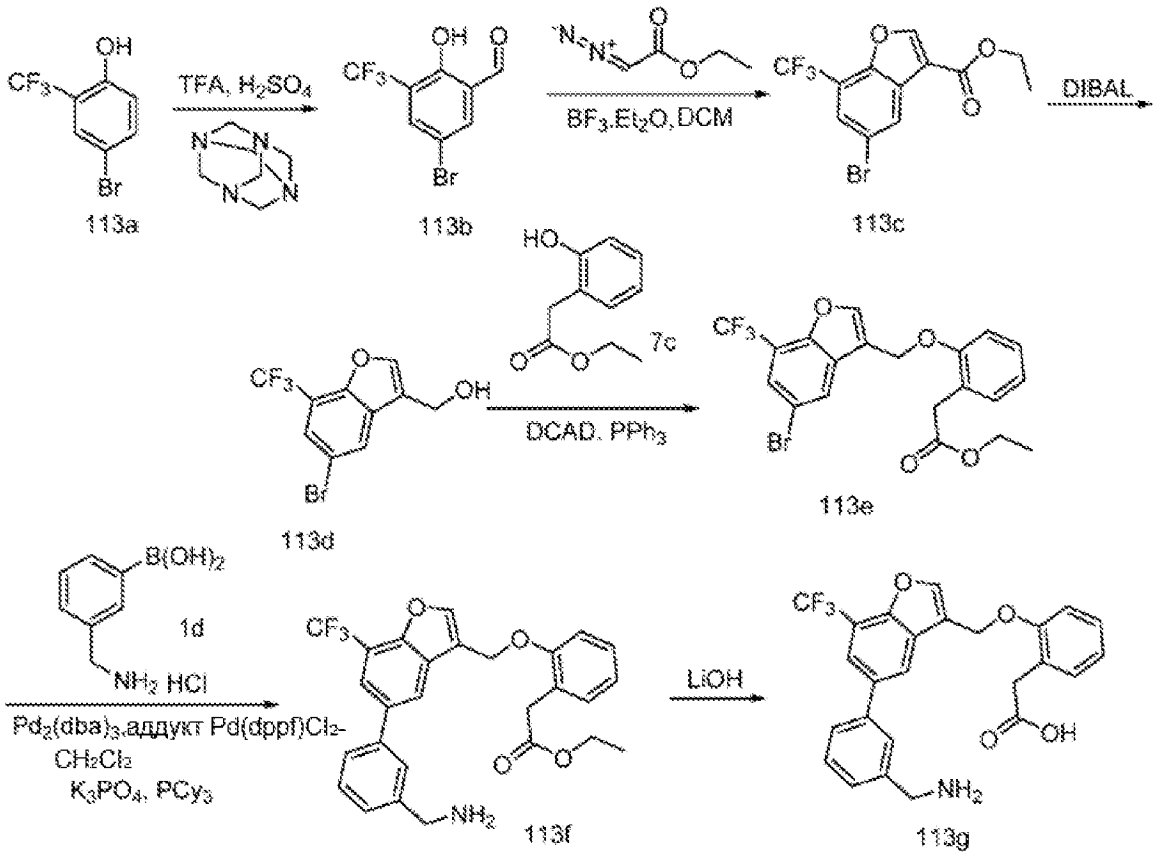
Соединение **112b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112a**) (500 мг, 1,193 ммоль) в диоксане/ТГФ (15 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (447 мг, 2,385 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,193 мл, 4,77 ммоль), трициклогексилфосфин (100 мг, 0,358 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (97 мг, 0,119 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (109 мг, 0,119 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%]

этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**112b**) (242 мг, выход 46%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 446,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**112c**)

Соединение **112c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112b**) (242 мг, 0,543 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (150 мг, 3,58 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**112c**) (74 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,39 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (дд, J=6,6, 4,7 Гц, 1H), 7,70-7,62 (м, 2H), 7,48 (дт, J=14,5, 7,6 Гц, 2H), 7,27 (дд, J=6,6, 1,7 Гц, 2H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,56 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 5,33 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,2 (M+1); (ИЭР-): 416,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,0,75H_2O: C, 64,24; H, 5,50; Cl, 7,58; N, 3,00; найдено: C, 64,46; H, 5,32; Cl, 7,78; N, 3,19.

Схема 113



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**113g**)

Стадия-1: Получение 5-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида (**113b**)

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(трифторметил)фенола (**113a**) (2,0 г, 8,30 ммоль) в ТФУ (5,0 мл) добавляли гексаметилентетрамин (2,32 г, 16,54 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в раствор концентрированной серной кислоты (5,0 мл) и воды (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и разбавляли EtOAc (100 мл), водой (100 мл). Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, используя 5% EtOAc в гептане] с получением 5-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида (**113b**) (1,0 г, выход 45,4%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,61 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-карбоксилата (**113c**)

К перемешиваемому раствор 5-бром-2-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида (**113b**) (1,0 г, 3,717 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли эферат трифторида бора (0,114 мл , 0,371 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут. К данной смеси по каплям добавляли раствор этилдиазоацетата (4,52 мл, 5,94 ммоль, 15% в толуоле. После прекращения выделения газа растворители выпаривали в вакууме, и к полученному маслу добавляли по каплям серную кислоту (0,5 мл) при интенсивном перемешивании. Кислую реакционную смесь нейтрализуют медленным добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (размер меш: 320-400), элюируя EtOAc в *н*-гептане от 0% до 5%] с получением этил-5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-карбоксилата (**113c**) (0,63 г, 50%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение (5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**113d**)

К перемешиваемому раствор этил-5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-карбоксилата (**113c**) (4,0 г, 11,86 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли DIBAL (40,0 мл, 5,33 ммоль, 1M раствор в толуоле) при -65°C и перемешивали при -65°C в течение 30 мин. Реакционную смесь погасили MeOH (40 мл) и 1N HCl (50 мл) при -65°C и нагревали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (размер меш: 320-400), элюируя EtOAc в *н*-гептане от 0%-30%] с получением (5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**113d**) (1,08 г, 31,03%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37-8,19 (м, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (д,

J=1,9 Гц, 1H), 5,34 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,66 (д, J=5,5 Гц, 2H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**)

Соединение **113e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**113d**) (500 мг, 1,695 ммоль) в ДХМ (35 мл), используя трифенилфосфин (578 мг, 2,203 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (458 мг, 2,54 ммоль) раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (809 мг, 2,203 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**113e**) (571 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (с, 1H), 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,00-6,86 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,89; МС (ИЭР+): 478,90 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**)

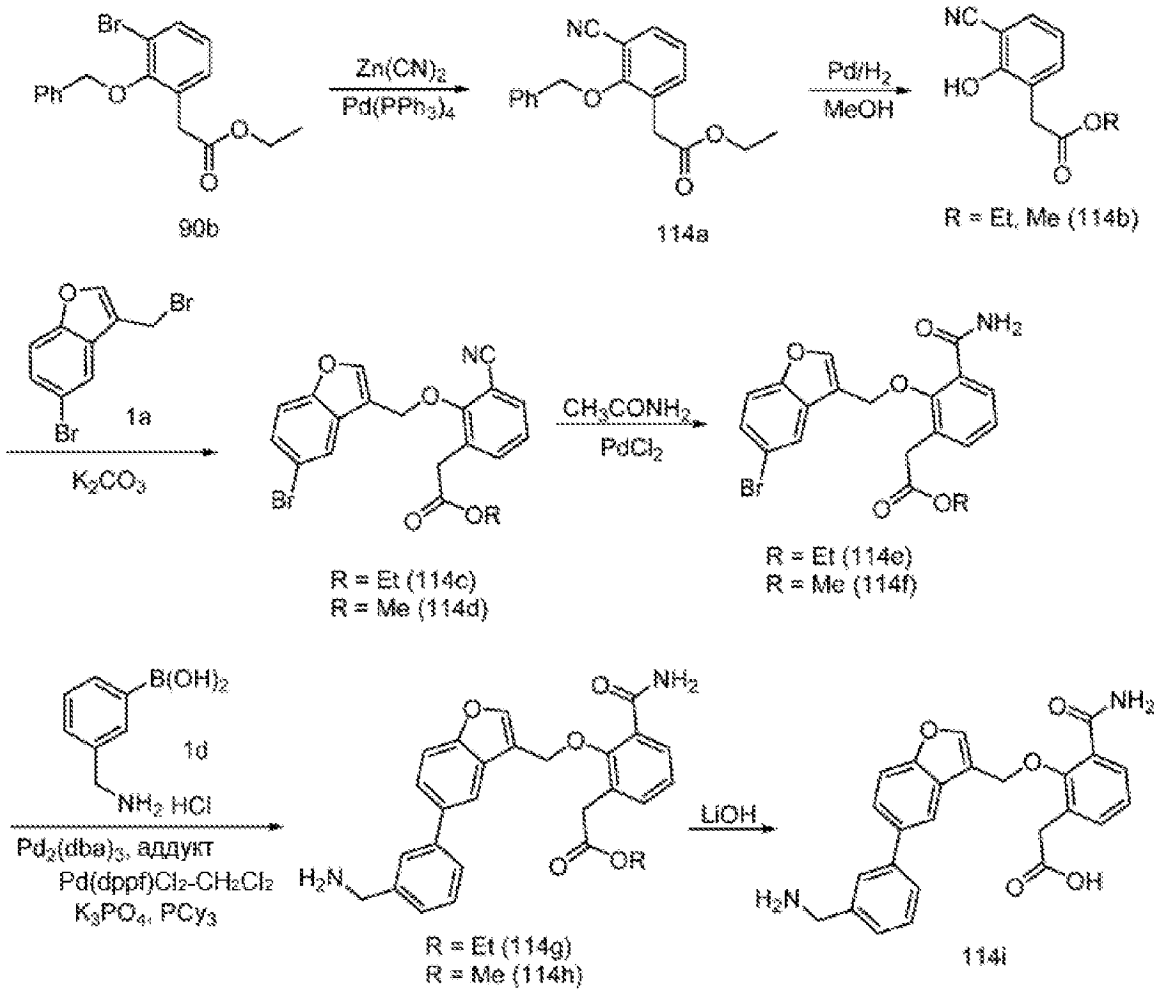
Соединение **113f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**) (571 мг, 1,249 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (468 мг, 2,498 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,498 мл, 5,00 ммоль), трициклогексилфосфин (70 мг, 0,250 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (102 мг, 0,125 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**113f**) (408 мг, выход 68%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,29-8,20 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,82 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,61; МС (ИЭР+): 484,10 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**113g**)

Соединение **113g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**) (408 мг, 0,844 ммоль) в ТГФ (2 мл, соотношение: 10,0), метаноле (0,2 мл, соотношение: 1,0) и воде (0,2 мл, соотношение: 1,000), используя гидрат гидроксида лития (81 мг, 3,38 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-

100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**113g**) (182 мг, выход 47%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 6,95 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,23 (д, J=4,1 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -59,69; МС (ИЭР+): 456,00 (M+1); (ИЭР-) : 454,00 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl.H_2O: C, 58,89; H, 4,55; Cl, 6,95; N, 2,75; найдено: C, 58,72; H, 4,74; Cl, 6,87; N, 2,71.

Схема 114



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)уксусной кислоты (**114i**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(бензилокси)-3-цианофенил)ацетата (**114a**)

Смесь этил-2-(2-(бензилокси)-3-бромфенил)ацетата (**90b**) (0,5 г, 1,432 ммоль), дицианоцинка (0,504 г, 4,30 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,248 г, 0,215 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) нагревали в течение ночи при 100 °C) в атмосфере азота. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл), солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0 до 60%] с получением этил-2-(2-(бензилокси)-3-цианофенил)ацетата (**114a**) (0,31 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+) : 296,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил/метил 2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**114b**)

Соединение **114b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 83, из этил-2-(2-(бензилокси)-3-цианофенил)ацетата (**114a**) (0,31 г, 1,05 ммоль) в MeOH (15 мл), используя палладий (0,223 г, 0,21 ммоль) и гидрирование в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] неразделимую смесь этил/метил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**114b**) (60 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 206,00 (M+1) и МС (ИЭР+): 192,10 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114c**) и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114d**)

Соединение **114c** и **114d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из смеси, содержащей этил/метил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**114b**) (425 мг) в ДМФА (6 мл), используя 5-бром-3-(бромметил)бензофуран (**1a**) (311 мг, 1,072 ммоль), K_2CO_3 (444 мг, 3,22 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**114c**) (0,3 г, выход 68%); МС (ИЭР+): 436,00 (M+Na) и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**114d**) (0,1 г, выход 23%); МС (ИЭР+): 422,00 (M+Na), (ИЭР-) : 398,00 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114e**) и метил 2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114f**)

Соединение **114e** и **114f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 63, из смеси этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114c**) и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114d**) (0,25 г, 0,604 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (0,5 мл), используя ацетамид (0,214 г, 3,62 ммоль), палладия(II) хлорид (16 мг, 0,091 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 13 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетат (**114e**) (0,12 г, выход 46%) МС (ИЭР+): 432,00 (M+1), и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-

3-карбамоилфенил)ацетат (**114f**) (0,08 г, выход 32%); МС (ИЭР+): 440,00 (M+Na).

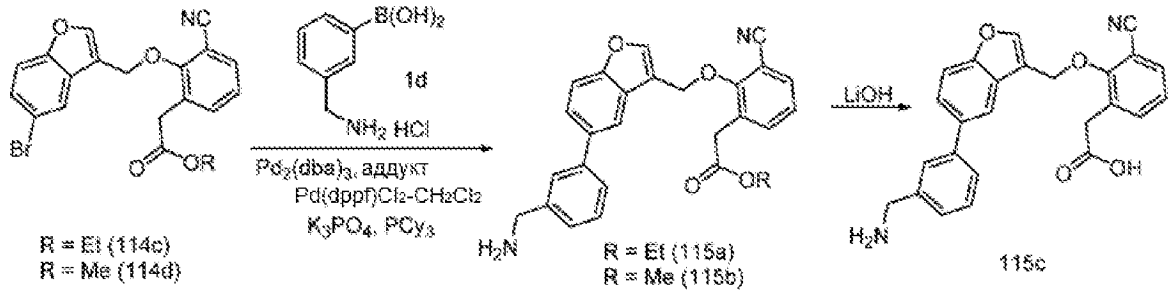
Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114g**) и метил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114h**)

Соединение **114g** и **114h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из смеси этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114e**) и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114f**) (0,2 г, 0,463 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,173 г, 0,925 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,925 мл, 1,851 ммоль), трициклогексилфосфин (0,026 г, 0,093 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38 мг, 0,046 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетат (**114g**) (60 мг, выход 28%); МС (ИЭР+): 459,20 (M+1), (ИЭР-): 457,15 (M-1) и метил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетат (**114h**) (40 мг, выход 19%); МС (ИЭР+): 445,20 (M+1), (ИЭР-): 443,15 (M-1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)уксусной кислоты (**114i**)

Соединение **114i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из смеси этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114g**) и метил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)ацетата (**114h**) (100 мг, 0,218 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрат гидроксида лития (73,2 мг, 1,745 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-карбамоилфенил)уксусной кислоты (**114i**) (65 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 7,84 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 2H), 7,78-7,71 (м, 3H), 7,69 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=15,6, 7,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,11 (к, J=6,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 431,20 (M+1); МС (ИЭР-): 429,15 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{22}N_2O_5$,1,25HCl,2H_2O: C, 58,64; H, 5,36; Cl, 8,65; N, 5,47; найдено: C, 58,68; H, 5,19; Cl, 8,33; N, 5,55.

Схема 115



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**115c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**115a**) и метил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**115b**)

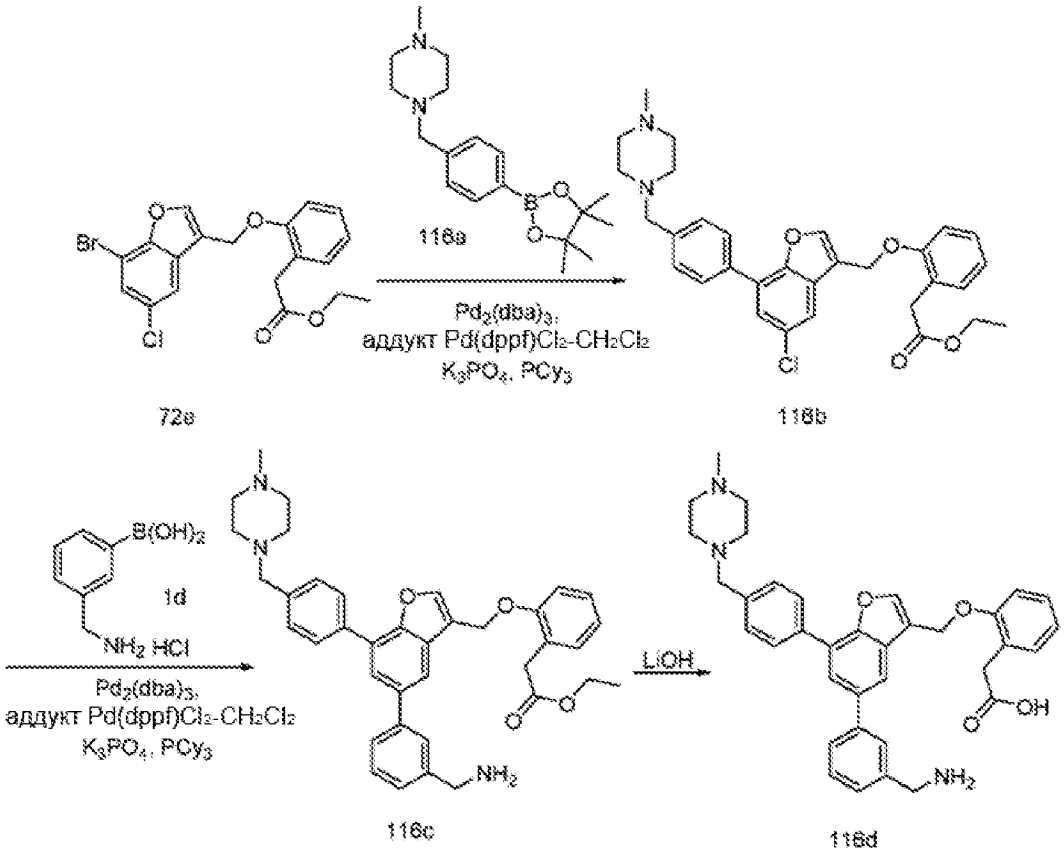
Соединение **115a** и **115b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из смеси этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114c**) и метил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114d**) (150 мг, 0,362 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (136 мг, 0,724 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,724 мл, 1,448 ммоль), трициклогексилфосфин (20 мг, 0,072 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (30 мг, 0,036 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (33 мг, 0,036 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**115a**) (60 мг, выход 38%); МС (ИЭР+): 441,20 (M+1); МС (ИЭР-): 439,10 (M-1); и метил 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**115b**) (40 мг, выход 26%); МС (ИЭР+): 427,30 (M+1).

Стадия-1: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**115c**)

Соединение **115c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из смеси этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**115a**) и метил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**115b**) (50 мг, 0,114 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрат гидроксида лития (38,1 мг, 0,908 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**115c**) (8 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,36 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,37 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,77-7,65 (м, 4H), 7,57-7,36 (м, 3H), 5,45 (с,

2H), 4,11 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС (ИЭР+): 413,20 (М+1).

Схема 116



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**116d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**116b**)

Соединение **116b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (1,3 г, 3,07 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуран/диоксане (10 мл каждый), используя 1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперазин (**116a**) (1,941 г, 6,14 ммоль; CAS # 938043-30-2), 2М раствор K_3PO_4 (6,14 мл, 12,27 ммоль), трициклогексилфосфин (172 мг, 0,614 ммоль) аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (251 мг, 0,307 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (281 мг, 0,307 ммоль) и нагревая при 80°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**116b**) (1,2 г, выход 73%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 533,10 (М+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**116c**)

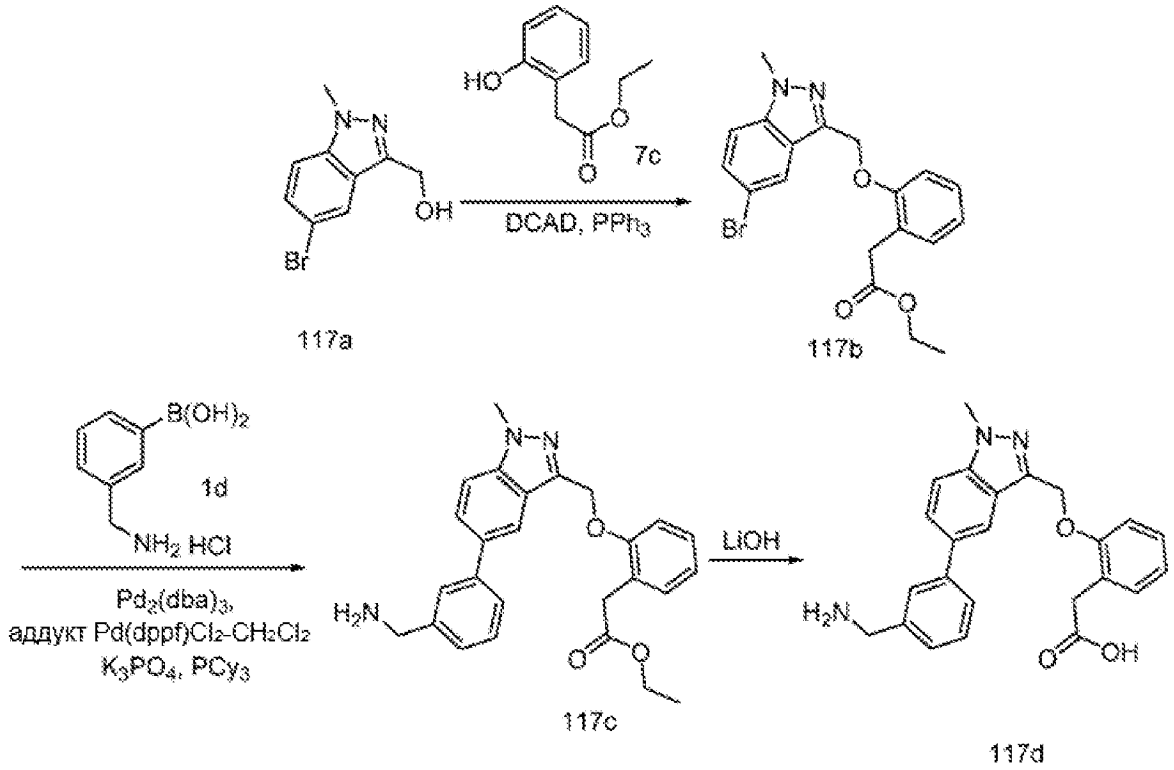
Соединение **116c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**116b**) (910 мг, 1,707 ммоль) в диоксане/ТГФ (50 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (640 мг, 3,41 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,707 мл, 6,83 ммоль), трициклогексилфосфин (191 мг, 0,683 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (139 мг, 0,171 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (156 мг, 0,171 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**116c**) (456 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 604,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**116d**)

Соединение **116d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**116c**) (456 мг, 0,755 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрат гидроксида лития (107 мг, 2,56 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**116d**) (157 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,25 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 8,11-7,99 (м, 4H), 7,95-7,72 (м, 5H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 3H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,43 (д, J=27,9 Гц, 2H), 4,15 (дд, J=10,5, 5,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 4H), 3,50-3,32 (м, 4H), 2,81 (с, 4H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6+D_2O) δ 8,20 (с, 1H), 8,07-7,99 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 4H), 3,47-3,31 (м, 4H), 3,27-3,10 (м, 2H), 2,85 (с, 3H); МС (ИЭР+): 576,3 (M+1); (ИЭР-): 574,3 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{36}H_{37}N_3O_4$,3HCl,4,25H_2O: C, 56,77; H, 6,42; Cl, 13,96; N, 5,52; найдено: C, 56,76; H, 6,15; Cl, 13,73; N, 5,76.

Схема 117



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117b**)

Соединение **117b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанола (**117a**) (400 мг, 1,659 ммоль; CAS # 1352494-93-9) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (870 мг, 3,32 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (329 мг, 1,825 ммоль), используя раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1,218 г, 3,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**117b**) (250 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97-7,93 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 403,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117c**)

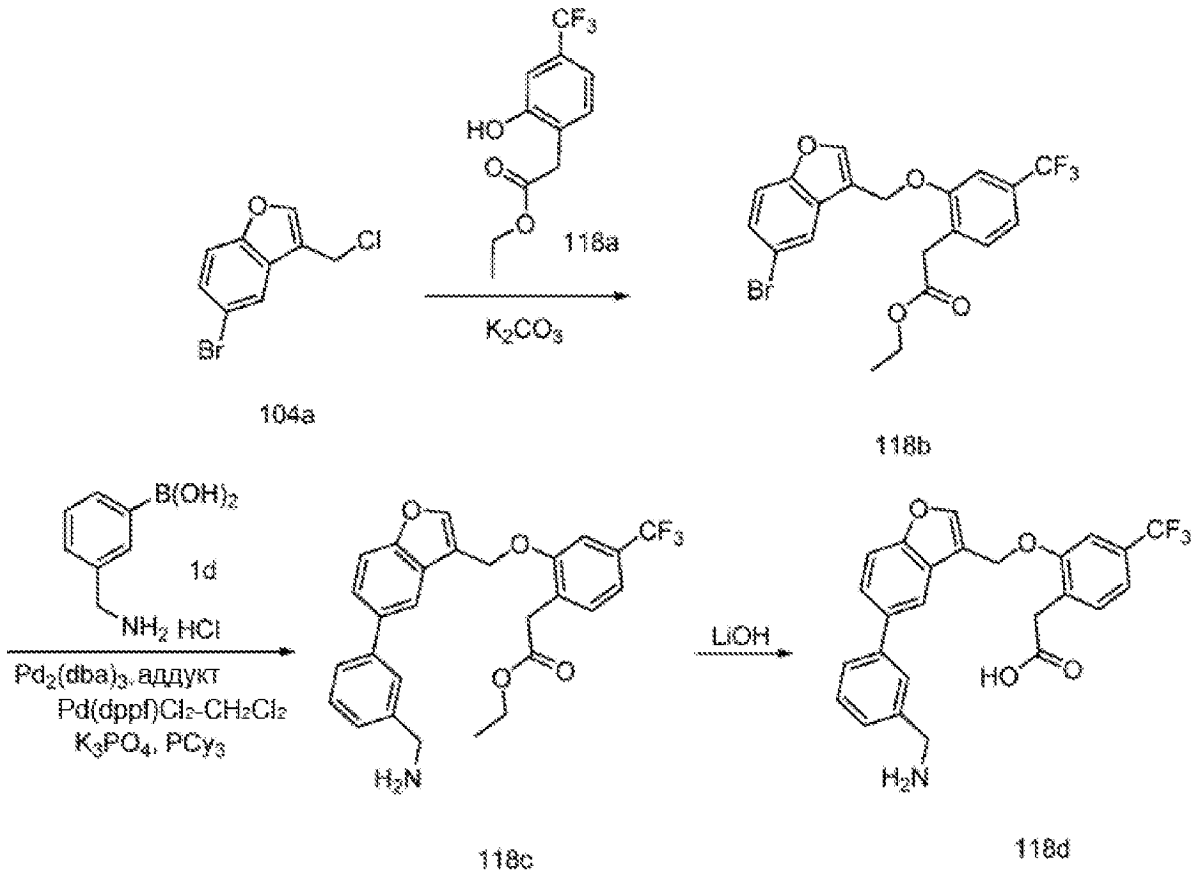
Соединение **117c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117b**)(250 мг, 0,620 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (232 мг, 1,240 ммоль), 2M

раствор K_3PO_4 (1,240 мл, 2,480 ммоль), трициклогексилфосфин (35 мг, 0,124 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (51 мг, 0,062 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**117c**) (100 мг, выход 38%); МС (ИЭР+): 430,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117d**)

Соединение **117d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117c**) (100 мг, 1,863 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (78 мг, 1,863 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комнатной температуре в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117d**) (65 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (шир. с, 1H), 8,34 (шир. с, 3H), 8,09 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,55-4,12 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 402,20 (M+1); (ИЭР-) 400,15 (M-1).

Схема 118



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**118d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**118b**)

Соединение **118b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (500 мг, 2,037 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**118a**) (0,460 г, 1,852 ммоль; CAS # 1261500-50-8), карбонат калия (0,768 г, 5,55 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комнатной температуре. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатомв смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**118b**) (630 мг, выход 74%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -60,74 МС (ИЭР+): 458,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**118c**)

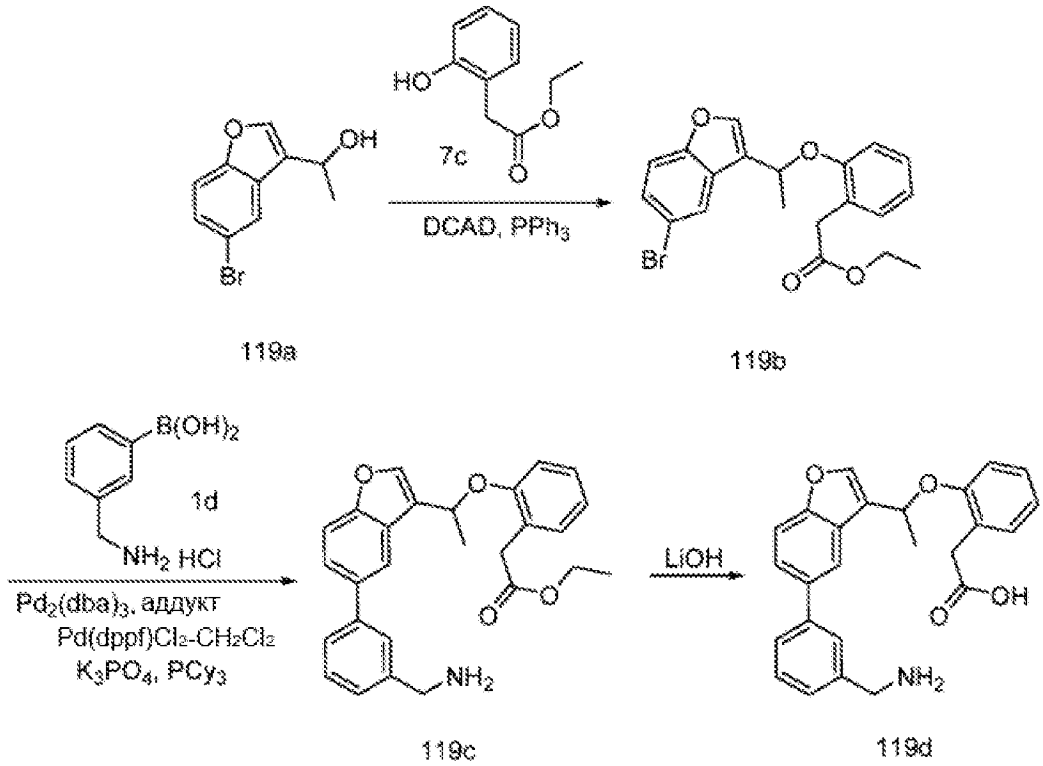
Соединение **118c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**118b**) (630 мг, 1,378 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (516 мг, 2,76 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,76 мл, 5,51 ммоль), трициклогексилфосфин (77 мг, 0,276 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (113 мг, 0,138 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (126 мг, 0,138 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**118c**) (426 мг, выход 64%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 484,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**118d**)

Соединение **118d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**118c**) (213 мг, 0,441 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (42,2 мг, 1,762 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**118d**) (58 мг, выход 29%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,30 (шир. с, 1H), 8,32 (шир. с, 3H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,49-

7,43 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -60,68; МС (ИЭР+): 456,10 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{20}F_3NO_4$,0,90HCl,1,50H_2O: C, 58,27; H, 4,68; Cl, 6,19; N, 2,72; найдено: C, 58,43; H, 4,39; Cl, 6,29; N, 2,71

Схема 119



Получение 2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (**119d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(1-(5-бромбензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетата (**119b**)

Соединение **119b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 1-(5-бромбензофуран-3-ил)этанола (**119a**) (600 мг, 2,489 ммоль; CAS # 1782577-22-3), трифенилфосфина (718 мг, 2,74 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (493 мг, 2,74 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя раствор бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1005 мг, 2,74 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-(1-(5-бромбензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетат (**119b**) (450 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 425,0 и 427,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетата (**119c**)

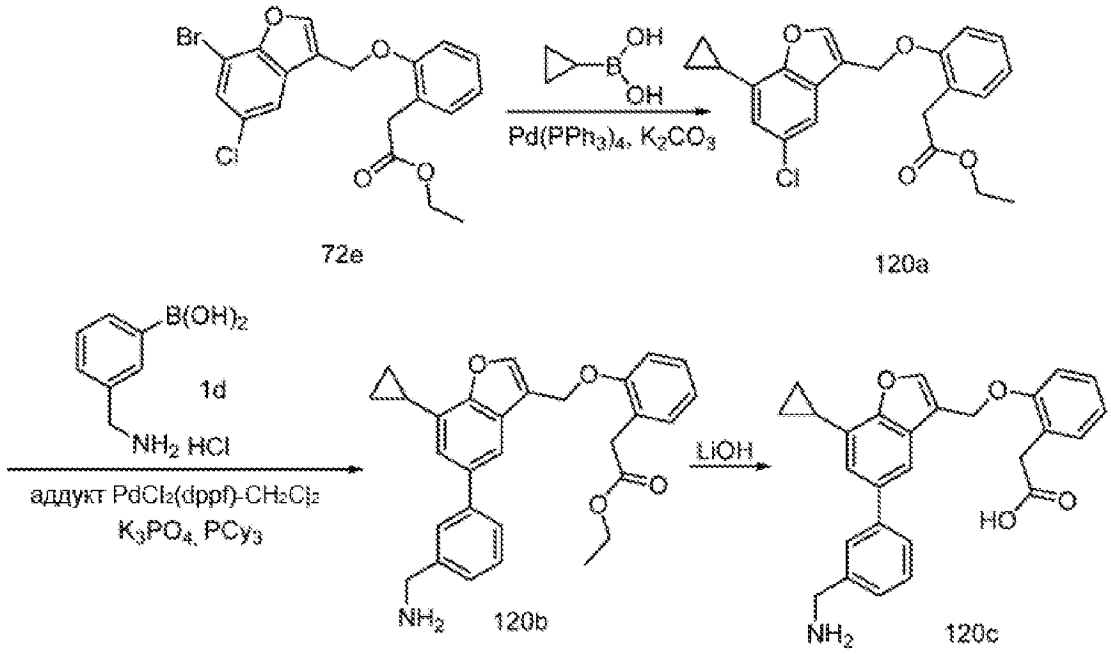
Соединение **119c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-(1-(5-бромбензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетата (**119b**) (450 мг, 1,116 ммоль) в диоксане/ТГФ (50 мл, каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой

кислоты гидрохлорид (**1d**) (418 мг, 2,232 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (1,116 мл, 4,46 ммоль), трициклогексилфосфин (125 мг, 0,446 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (137 мг, 0,167 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (153 мг, 0,167 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетат (**119c**) (227 мг, выход 47%); МС (ИЭР+): 430,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (**119d**)

Соединение **119d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)ацетата (**119c**) (227 мг, 0,529 ммоль) в ТГФ (3 нмл), используя раствор гидрата гидроксида лития (70,2 мг, 1,674 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-(1-(5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (**119d**) (100 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,25 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,24-7,11 (м, 2H), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,89 (к, J=6,3 Гц, 1H), 4,12 (м, J=5,5 Гц, 2H), 3,60 (д, J=2,9 Гц, 2H), 1,71 (д, J=6,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,2 (М+1); (ИЭР-): 400,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,1,5H_2O: C, 64,58; H, 5,85; N, 3,01; найдено: C, 64,36; H, 5,61; N, 2,98;

Схема 120



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**)

Соединение **120a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (500 мг, 1,180 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (152 мг, 1,770 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (136 мг, 0,118 ммоль), раствор K_2CO_3 (245 мг, 1,770 ммоль) в воде (2,5 мл) и нагревая при 80°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**120a**) (269 мг, выход 59%) в виде прозрачной смолы; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 2H), 6,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (д, J=2,9 Гц, 2H), 2,26 (тт, J=8,4, 5,2 Гц, 1H), 1,12-1,02 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,96-0,92 (м, 2H); МС (ИЭР+): 407,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120b**)

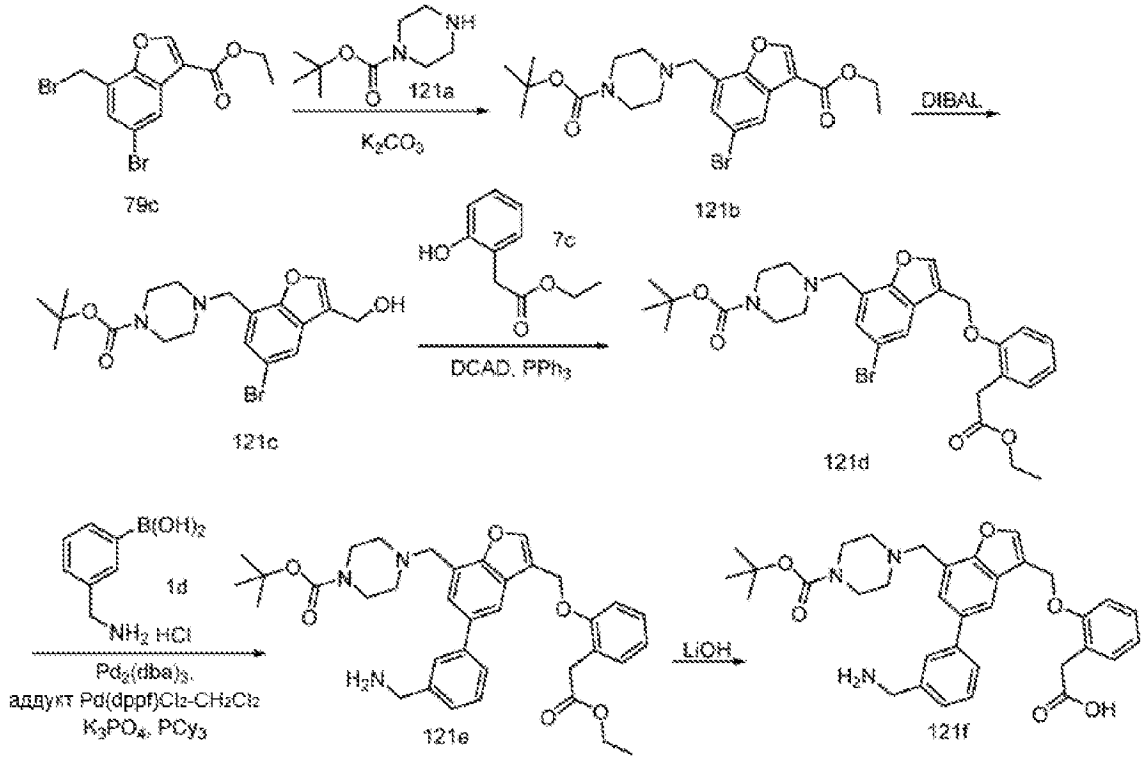
Соединение **120b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**) (269 мг, 0,699 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (328 мг, 1,747 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,699 мл, 2,80 ммоль), трициклогексилфосфин (78 мг, 0,280 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (114 мг, 0,140 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**120b**) (113 мг, выход 36%); МС (ИЭР+): 456,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**)

Соединение **120c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120b**) (113 мг, 0,248 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя гидрат гидроксида лития (23,76 мг, 0,992 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**) (56 мг, выход 53%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,36 (с, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,54-7,38 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 4H), 6,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,17-4,07 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,39-2,26 (м, 1H), 1,20 (д, J=20,1 Гц, 1H), 1,13-0,95 (м, 3H); МС (ИЭР+): 428,2 (M+1);

(ИЭР-): 426,2 (M-1).

Схема 121



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121f**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-4-((5-бром-3-(этоксикарбонил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121b**)

Соединение **121b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 79, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (1 г, 2,76 ммоль) в ДМФА (15 мл), используя *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (**121a**) (1,543 г, 8,29 ммоль; CAS # 57260-71-6) и карбонат калия (1,145 г, 8,29 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-60%] *трет*-бутил-4-((5-бром-3-(этоксикарбонил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**121b**) (0,63 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+) 467,10 (M+1).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил 4-((5-бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121c**)

Соединение **121c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из *трет*-бутил 4-((5-бром-3-(этоксикарбонил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121b**) (0,63 г, 1,348 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя DIBAL (2,376 мл, 2,376 ммоль; 1М в ДХМ) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-100%] *трет*-бутил 4-((5-

бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**121c**) (0,47 г, выход 82%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+) 425,10 (М+1).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-4-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121d**)

Соединение **121d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из *трет*-бутил 4-((5-бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121c**) (0,47 г, 1,105 ммоль), используя трифенилфосфин (580 мг, 2,210 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (219 мг, 1,216 ммоль) в ДХМ (10 мл), раствор DCAD (812 мг, 2,210 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°С и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил 4-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**121d**) (600 мг, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 587,20 (М+1).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил 4-((5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121e**)

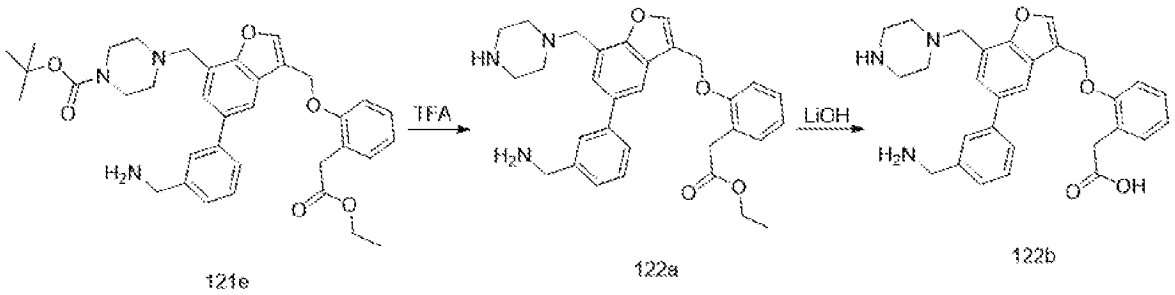
Соединение **121e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил 4-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121d**) (600 мг, 1,021 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (383 мг, 2,043 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,043 мл, 4,09 ммоль), трициклогексилфосфин (57 мг, 0,204 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (94 мг, 0,102 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2(83 мг, 0,102 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] *трет*-бутил 4-((5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**121e**) (230 мг, выход 37%); МС (ИЭР+): 614,35 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121f**)

Соединение **121f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил 4-((5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121e**) (75 мг, 0,122 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (41 мг, 0,978 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121f**) (35 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1Н), 11,40 (с, 1Н),

8,45 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,11 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,08-3,94 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,42-3,23 (м, 6H), 1,41 (с, 9H); МС (ИЭР+): 586,30 (M+1); МС (ИЭР-): 584,30 (M-1).

Схема 122



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**)

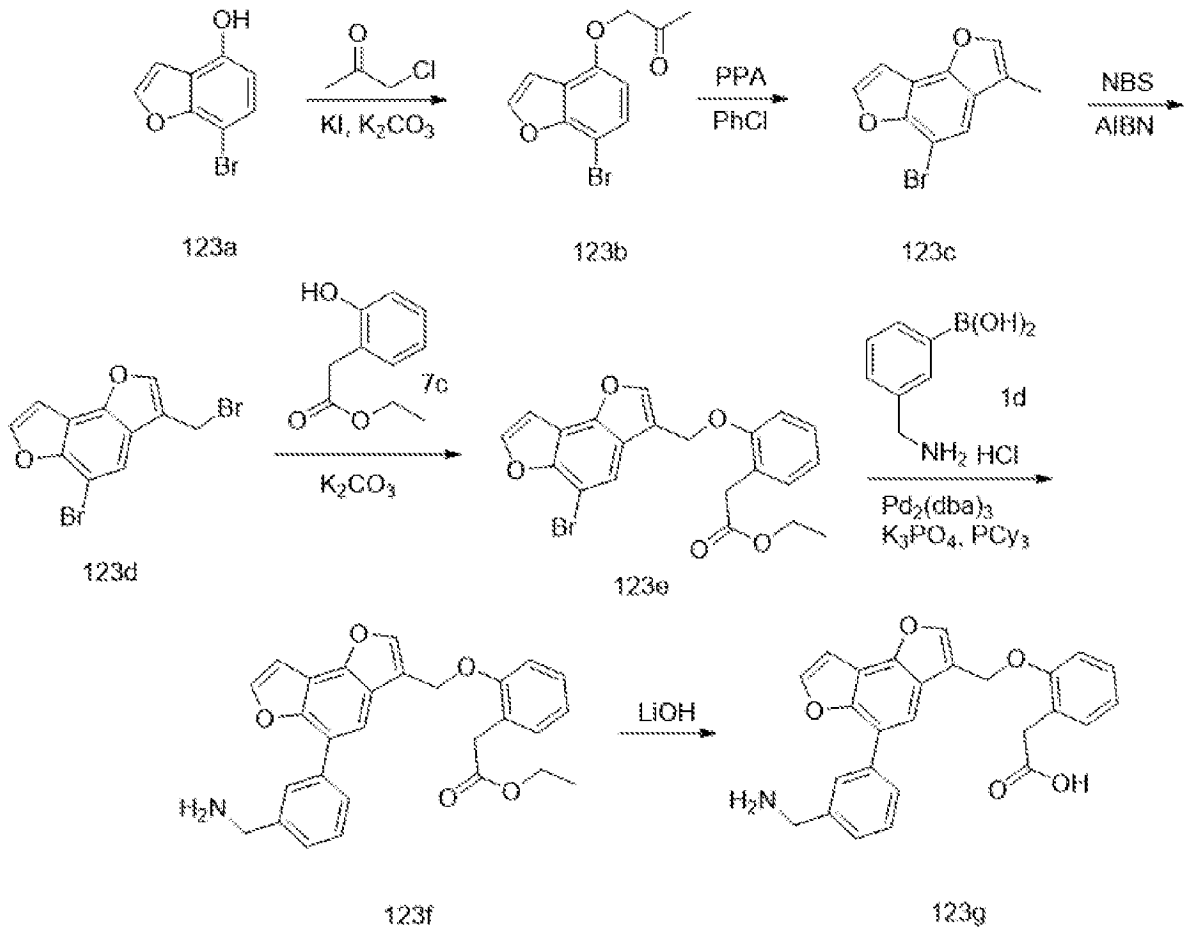
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**122a**)

Соединение **122a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил 4-((5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (**121e**) (160 мг, 0,261 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (0,399 мл, 5,21 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**122a**) (134 мг, выход 100%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 514,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**)

Соединение **122b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**122a**) (130 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (42 мг, 1,012 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиперазин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**) (60 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (шир. с, 1H), 9,55 (шир. с, 2H), 8,51 (шир. с, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,6, 7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,79-4,45 (м, 2H), 4,11 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,74-3,63 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,45-3,36 (м, 4H); МС (ИЭР+): 486,25 (M+1).

Схема 123



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123g**)

Стадия-1: Получение 1-((7-бромбензофуран-4-ил)окси)пропан-2-она (**123b**)

К раствору 7-бромбензофуран-4-ола (**123a**) (529 мг, 2,483 ммоль; CAS # 405876-51-9) в ДМФА (6 мл) добавляли карбонат калия (1030 мг, 7,45 ммоль), 1-хлорпропан-2-он (919 мг, 9,93 ммоль) KI (412 мг, 2,483 ммоль) и нагревали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] с получением 1-((7-бромбензофуран-4-ил)окси)пропан-2-она (**123b**) (523 мг, выход 78%) в виде бело-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,20 (с, 3H); МС (ИЭР+): 290,90, 292,90 (M+1).

Стадия-2: Получение 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123c**)

Смесь полифосфорной кислоты (PPA) (1,7 г) в хлорбензоле (15 мл) нагревали до 80°C, и к данной смеси добавляли раствор 1-((7-бромбензофуран-4-ил)окси)пропан-2-она (**123b**) (490 мг, 1,821 ммоль) в хлорбензоле (10 мл) по каплям в течение периода 10 мин и нагревали при перемешивании при 80°C в течение 2 ч, а затем при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и хлорбензольный раствор декантировали из фазы полифосфорной кислоты. Оставшийся остаток промывали MTBE.

Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением темно-янтарного масла, которое очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] с получением 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123c**) (289 мг, выход 63,2%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (к, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J=1,3 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123d**)

Соединение **123d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 58, из 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123c**) (312 мг, 1,243 ммоль), используя NBS (221 мг, 1,243 ммоль) и AIBN (20,41 мг, 0,124 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) и при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123d**) (410 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии без очистки.

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123e**)

Соединение **123e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123d**) (0,410 г, 1,243 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,336 г, 1,864 ммоль), карбонат калия (601 мг, 4,35 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**123e**) (231 мг, выход 43%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123f**)

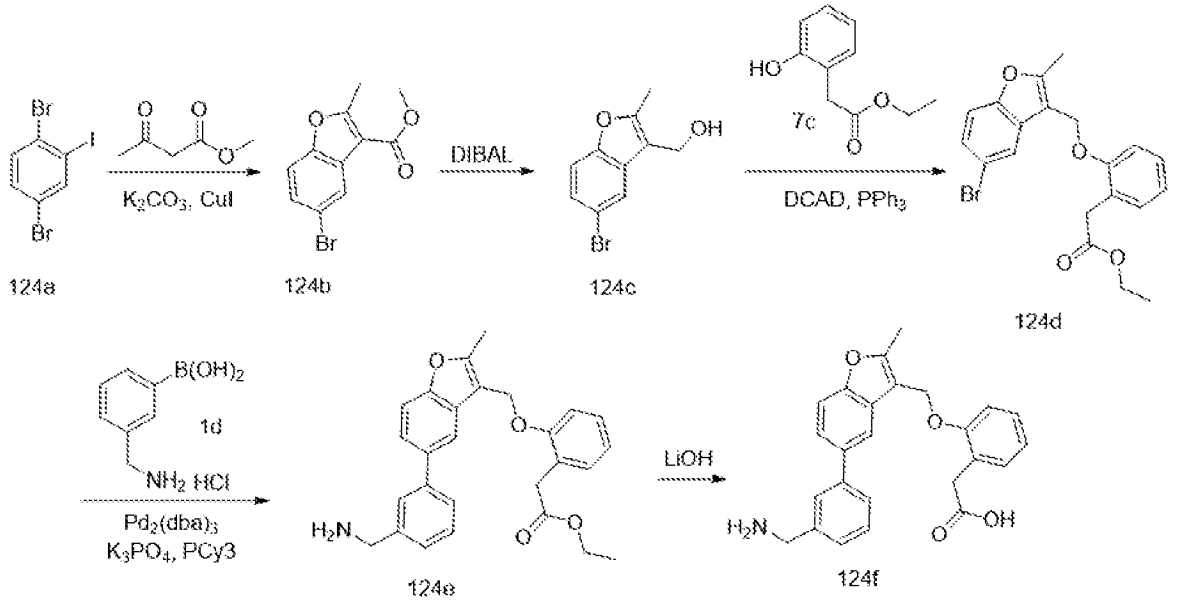
Соединение **123f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123e**) (115 мг, 0,268 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (126 мг, 0,670 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,268 мл, 1,072 ммоль), трициклогексилфосфин (30,1 мг, 0,107 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (49,1 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**123f**) (102 мг, выход 84%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 456,20 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123g**)

Соединение **123g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123f**) (102 мг, 0,224 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (80 мг, 1,907 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123g**) (40 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (с, 3H), 8,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,33-7,16 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 428,20 (M+1), (ИЭР-): 426,10 (M-1).

Схема 124



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**124b**)

К раствору иодида меди (I) (1,369 г, 7,19 ммоль) и карбоната калия (19,10 г, 138 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1,4-дибром-2-иодбензол (**124a**) (20 г, 55,3 ммоль; CAS # 89284-52-6) и метилацетоацетат (8,95 мл, 83 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали при 90°C в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали водой. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%) с получением метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**124b**) (4,2 г, выход 28,2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**)

Соединение **124c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 3, из метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**124b**) (2 г, 7,43 ммоль), используя DIBAL (18,58 мл, 18,58 ммоль; 1М в ДХМ) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанол (**124c**) (1,48 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124d**)

Соединение **124d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**) (750 мг, 3,11 ммоль), трифенилфосфина (898 мг, 3,42 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (617 мг, 3,42 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1257 мг, 3,42 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**124d**) (812 мг, выход 64,7%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 425,1 и 427,0 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124e**)

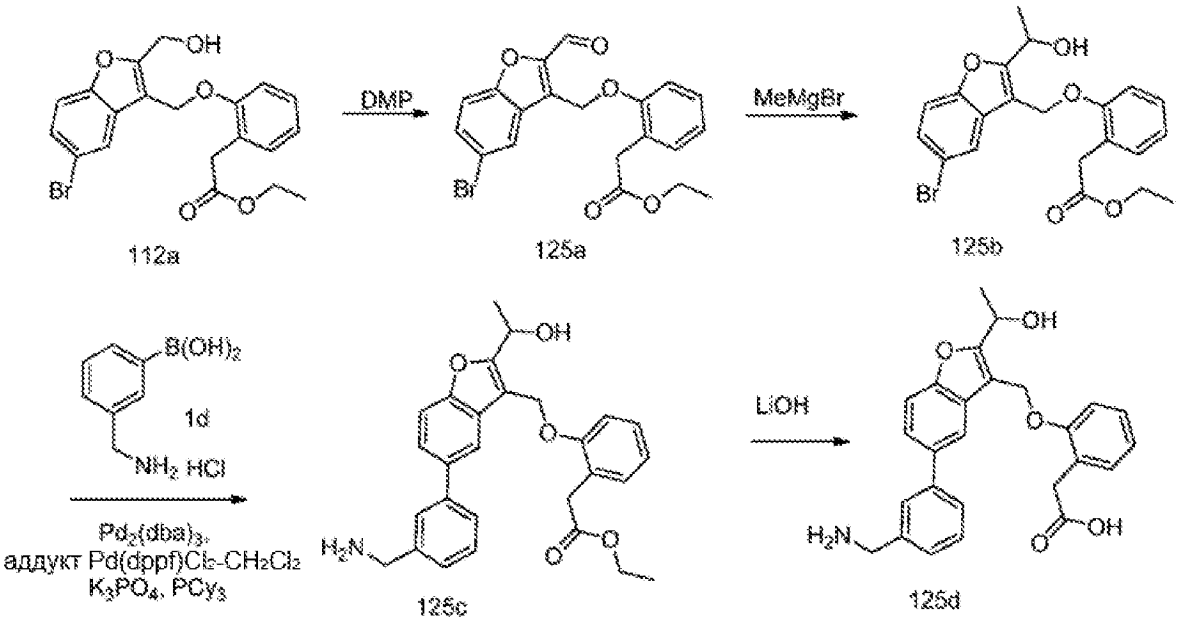
Соединение **124e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124d**) (400 мг, 0,992 ммоль) в диоксане (40 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (372 мг, 1,984 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,992 мл, 3,97 ммоль), трициклогексилфосфин (111 мг, 0,397 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (136 мг, 0,149 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**124e**) (220 мг, выход 52%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124f**)

Соединение **124f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124e**)

(220 мг, 0,512 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (62,4 мг, 1,488 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 3 ч при 50 °C. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124f**) (66 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H, D2O обменивающийся), 8,42 (с, 2H, D2O обменивающийся), 7,92 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,92 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ИЭР+): 402,2 (M+1), (ИЭР-): 400,2 (M-1).

Схема 125



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112a**) (2,5 г, 5,96 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP) (3,03 г, 7,16 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили, фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125a**) (1,7 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,12 (с, 1Н), 8,17 (т, J=1,3 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 2Н), 7,32 (ддд, J=8,9, 7,4, 1,7 Гц, 1Н), 7,26-7,18 (м, 2Н), 6,97 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1Н), 5,65 (с, 2Н), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125b**)

Соединение **125b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-7 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125a**) (1 г, 2,397 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя метилмагнийбромид (1,883 мл, 2,64 ммоль; 1,4 М в ТГФ) и перемешивая при 0°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**125b**) (825 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла ; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,46 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1Н), 7,30 (тд, J=7,8, 7,2, 1,7 Гц, 1Н), 7,25-7,17 (м, 2Н), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1Н), 5,64 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 5,36-5,21 (м, 2Н), 5,16-5,03 (м, 1Н), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,53 (с, 2Н), 1,46 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 455,0 и 457,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125c**)

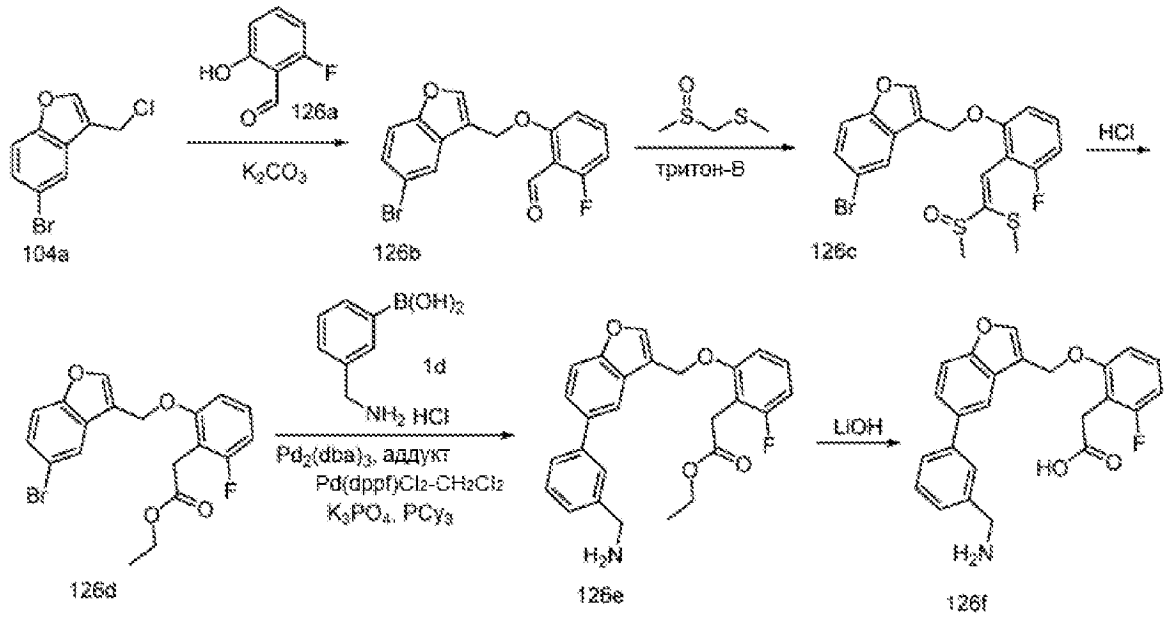
Соединение **125c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125b**) (350 мг, 0,808 ммоль) в диоксане (40 мл) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (303 мг, 1,616 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,808 мл, 3,23 ммоль), трициклогексилфосфин (91 мг, 0,323 ммоль), аддукт Pd(dppf) Cl_2-CH_2Cl_2 (99 мг, 0,121 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (111 мг, 0,121 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**125c**) (298 мг, выход 80%) в виде прозрачного масла, ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,86 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,68-7,59 (м, 3Н), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,34-7,25 (м, 3Н), 7,20 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1Н), 6,93 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1Н), 5,61 (с, 1Н), 5,42-5,28 (м, 2Н), 5,12 (к, J=6,5 Гц, 1Н), 3,79 (с, 2Н), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,54 (с, 2Н), 2,00 (с, 2Н), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 460,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125d**)

Соединение **125d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125c**) (298 мг, 0,648 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (50,8 мг, 1,212 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1%

HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125d**) (187 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77-7,59 (м, 3H), 7,49 (к, J=7,6 Гц, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,92 (ддд, J=7,9, 5,4, 3,0 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 5,36 (к, J=11,8 Гц, 2H), 5,13 (к, J=6,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,48 (д, J=6,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 432,2 (M+1); (ИЭР-) 430,1 (M-1).

Схема 126



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (**126f**)

Стадия-1: Получение 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторбензальдегида (**126b**)

Соединение **126b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (1 г, 4,07 ммоль) в ДМФА (8 мл), используя 2-фтор-6-гидроксибензальдегид (**126a**) (519 мг, 3,70 ммоль; CAS # 38226-10-7) и карбонат калия (1,535 г, 11,11 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторбензальдегид (**126b**) (895 мг, выход 69%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=10,7, 8,4 Гц, 1H), 5,46 (д, J=1,0 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,43.

Стадия-2: Получение 5-бром-3-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (**126c**)

Соединение **126c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 12, из 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторбензальдегида (**126b**) (895 мг,

2,56 ммоль), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,418 мл, 4,10 ммоль) и тритон B (0,582 мл, 1,282 ммоль; 40% масс. в MeOH) в ТГФ (10 мл) и при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] 5-бром-3-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (**126c**) (515 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 476,90 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (**126d**)

Соединение **126d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из 5-бром-3-((3-фтор-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (**126c**) (515 мг, 1,131 ммоль) в этаноле (10 мл), используя 4M HCl (1,414 мл, 5,65 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетат (**126d**) (87 мг, выход 19%); МС (ИЭР+): 429,00 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (**126e**)

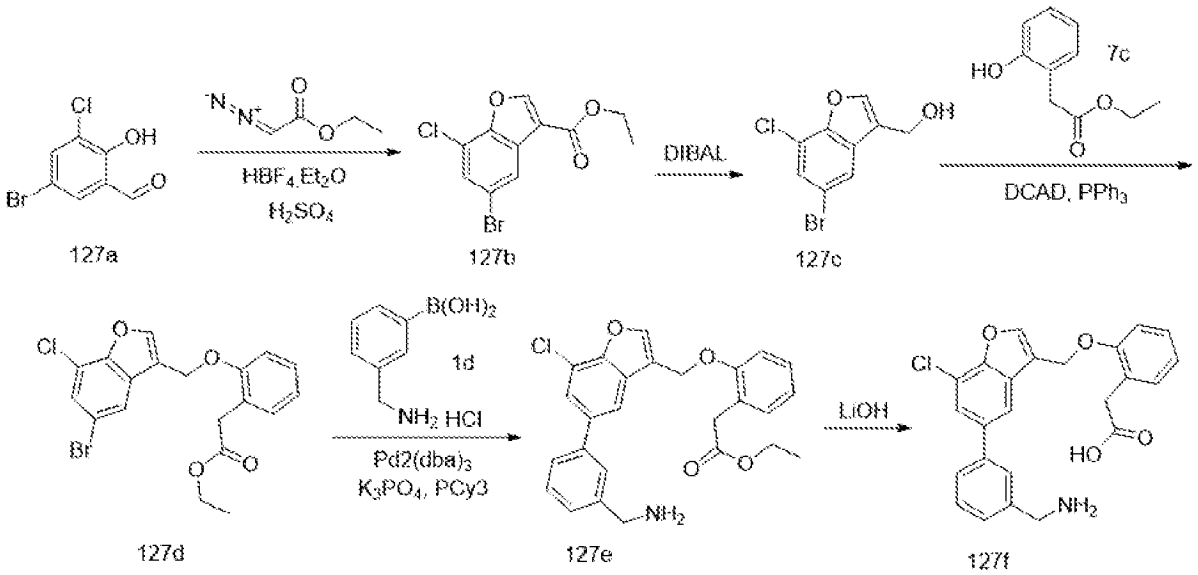
Соединение **126e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (**126d**) (87 мг, 0,208 ммоль)) в диоксане/ТГФ (6 мл, каждый), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (78 мг, 0,415 ммоль), 2 M раствор K_3PO_4 (0,415 мл, 0,830 ммоль), трициклогексилфосфин (11,64 мг, 0,042 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (16,95 мг, 0,021 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (19,0 мг, 0,021 ммоль и нагревая при 95°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетат (**126e**) (27 мг, выход 29%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 434,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (**126f**)

Соединение **126f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)ацетата (**126e**) (27 мг, 0,067 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (6,39 мг, 0,267 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-6-фторфенил)уксусной кислоты (**126f**) (14 мг, выход 56%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,17 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,74 (с,

1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,33 (к, J=8,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,25; МС (ИЭР+): 406,2 (M+1); (ИЭР-): 404,1(M-1).

Схема 127



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-хлорбензофуран-3-карбоксилата (**127b**)

Соединение **127b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 69, из 5-бром-3-хлор-2-гидроксибензальдегида (**127a**) (36 г, 153 ммоль; CAS # 19652-33-6) в ДХМ (200 мл), используя $HBF_4.Et_2O$ (3,78 мл, 15,29 ммоль), этилдиазоацетат (15% в толуоле) (169 мл, 245 ммоль), серную кислоту (20,37 мл, 382 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (220 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-5-бром-7-хлорбензофуран-3-карбоксилат (**127b**) (22,4 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метанола (**127c**)

Соединение **127c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-хлорбензофуран-3-карбоксилата (**127b**) (22,4 г, 73,8 ммоль; CAS# 1486842-10-7) в ДХМ (123 мл), используя DIBAL (184 мл, 184 ммоль; 1,0 М раствор в ДХМ) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [SiO_2 (320 г), EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метанол (**127c**) (15,7 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,31 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127d**)

Соединение **127d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2

Схемы 65, из (5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метанола (**127c**) (10 г, 38,2 ммоль) в ДХМ (300 мл), используя трифенилфосфин (11,03 г, 42,1 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (8,27 г, 45,9 ммоль), раствор DCAD (15,45 г, 42,1 ммоль) в ДХМ (240 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (220 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**127d**) (11,5 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,20 (ддд, J=10,6, 7,9, 1,4 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,31-5,18 (м, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,90 (M+Na).

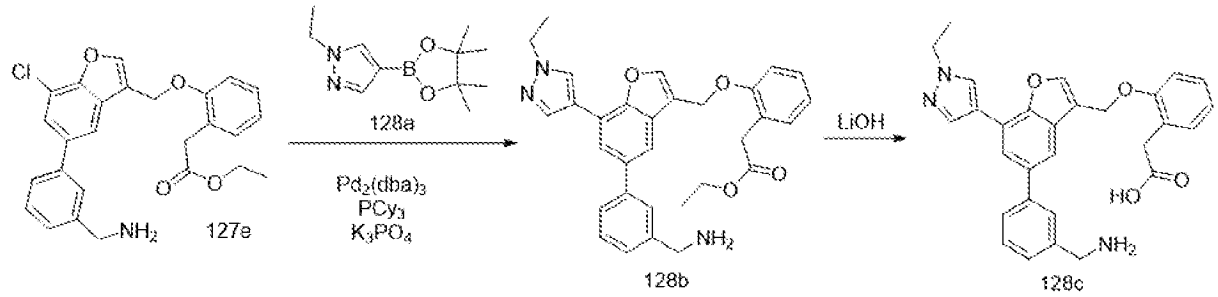
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**)

Соединение **127e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127d**) (2,25 г, 0,5,31 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (1,244 мг, 6,64 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (5,31 мл, 21,24 ммоль), трициклогексилфосфин (298 мг, 1,062 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (486 мг, 0,531 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**127e**) (1,45 г, выход 61%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,58 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,45-7,26 (м, 3H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 450,1 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127f**)

Соединение **127f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (90 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ/ацетонитриле (1,8 мл; соотношение 2:1), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,70 мл, 0,70 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127f**) (72 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,26 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 422,1 (M+1); (ИЭР-): 420,1 (M-1).

Схема 128



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128b**)

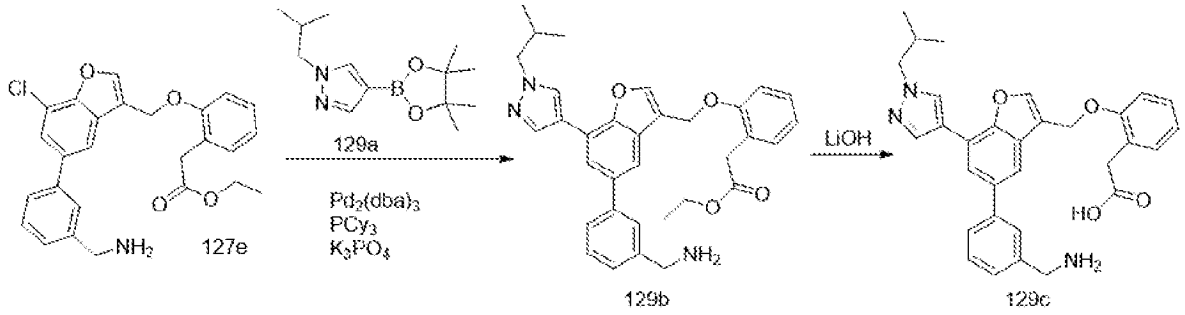
Соединение **128b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (400 мг, 0,889 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-4,5,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-4-ил)метилий (**128a**) (CAS# 847818-70-6, 246 мг, 1,111 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,889 мл, 3,56 ммоль), трициклогексилфосфин (49,9 мг, 0,178 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (81 мг, 0,089 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**128b**) (280 мг, 0,549 ммоль, выход 61,8%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 8,21 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,91 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,25 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,32 (с, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 510,30.

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**)

Соединение **128c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128b**) (240 мг, 0,471 ммоль) в ТГФ (3,3 мл), ацетонитриле (1,65 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (1,648 мл, 1,648 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**) (210 мг, 0,436 ммоль, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,61 (с, 3H), 8,57 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08-8,01 (м, 2H), 7,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,56-

7,46 (м, 2H), 7,32-7,17 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,25 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,13 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,46 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 482,2 (M+1); (ИЭР-): 480,1 (M-1).

Схема 129



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**129b**)

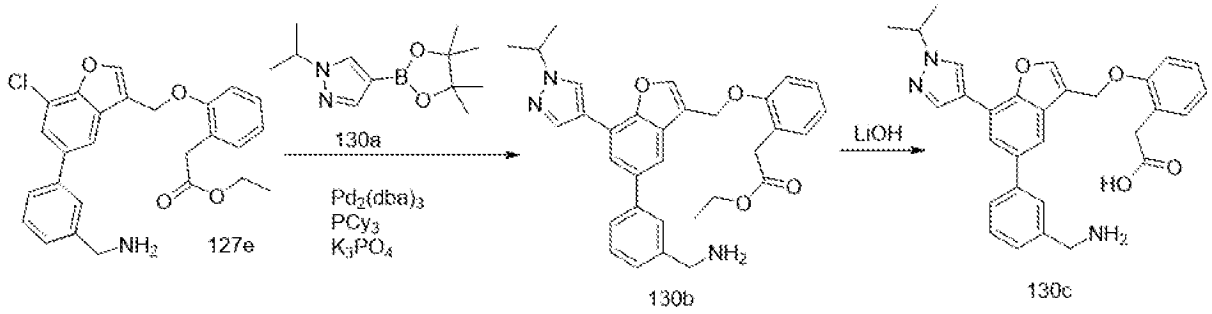
Соединение **129b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (400 мг, 0,889 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 1-изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (**129a**) (CAS# 827614-66-4, 277 мг, 1,111 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,889 мл, 3,56 ммоль), трициклогексилфосфин (49,9 мг, 0,178 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (81 мг, 0,089 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**129b**) (309 мг, 0,575 ммоль, выход 64,6%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,17 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,19 (дк, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 0,94-0,82 (м, 9H); МС (ИЭР+): 538,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129c**)

Соединение **129c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**129b**) (260 мг, 0,484 ммоль) в ТГФ (3,4 мл), ацетонитриле (1,7 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (1,693 мл, 1,693 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129c**) (191 мг, 0,375 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 3H), 8,53 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (т, J=2,1 Гц, 2H), 7,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 7,34-7,17 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,13 (к, J=5,8 Гц, 2H), 4,04 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,20 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 0,90 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 510,2 (M+1); (ИЭР-): 508,2 (M-1).

Схема 130



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130b**)

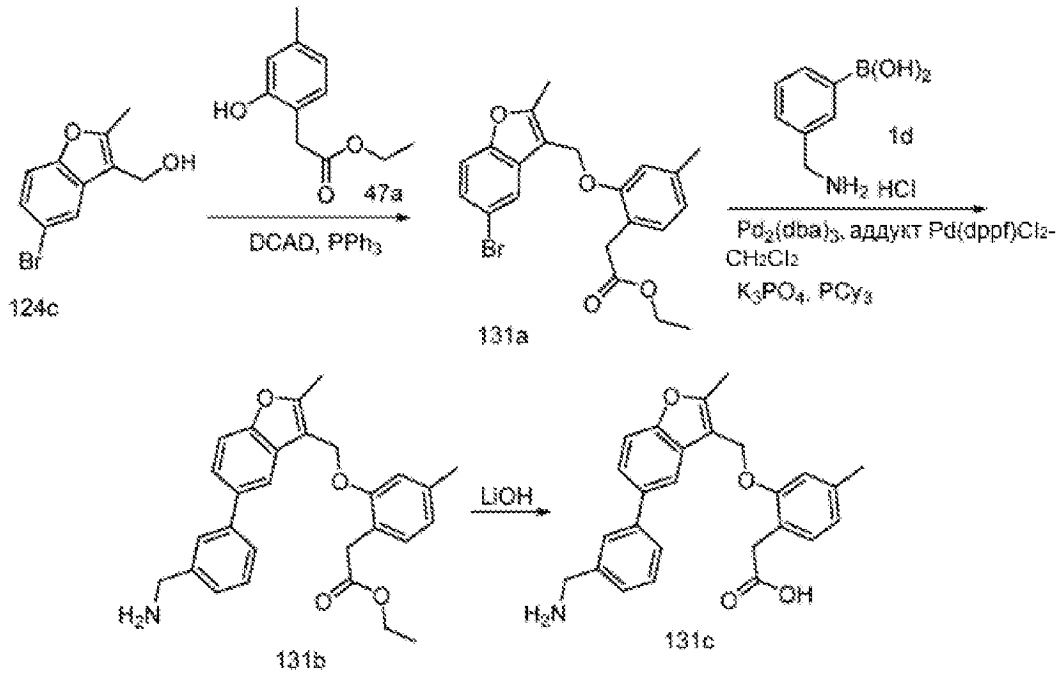
Соединение **130b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (245 мг, 0,545 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (**130a**) (CAS# 879487-10-2, 161 мг, 0,681 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,545 мл, 2,178 ммоль), трициклогексилфосфин (30,5 мг, 0,109 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (49,9 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**130b**) (172 мг, выход 60,3%) в виде прозрачного масла ; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,19 (м, 4H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,63 (п, J=6,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 524,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**)

Соединение **130c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130b**) (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетонитриле (1 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (1,003 мл, 1,003 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка

C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**) (115 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (д, J=7,8 Гц, 4H), 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,99 (т, J=2,1 Гц, 2H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,26-7,12 (м, 3H), 6,86 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,55 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,06 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,43 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 496,3 (M+1); (ИЭР-): 494,2 (M-1).

Схема 131



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**131c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**131a**)

Соединение **131a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**) (355 мг, 1,473 ммоль), трифенилфосфина (425 мг, 1,620 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (**47a**) (315 мг, 1,620 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (595 мг, 1,620 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**131a**) (338 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,82-6,67 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-

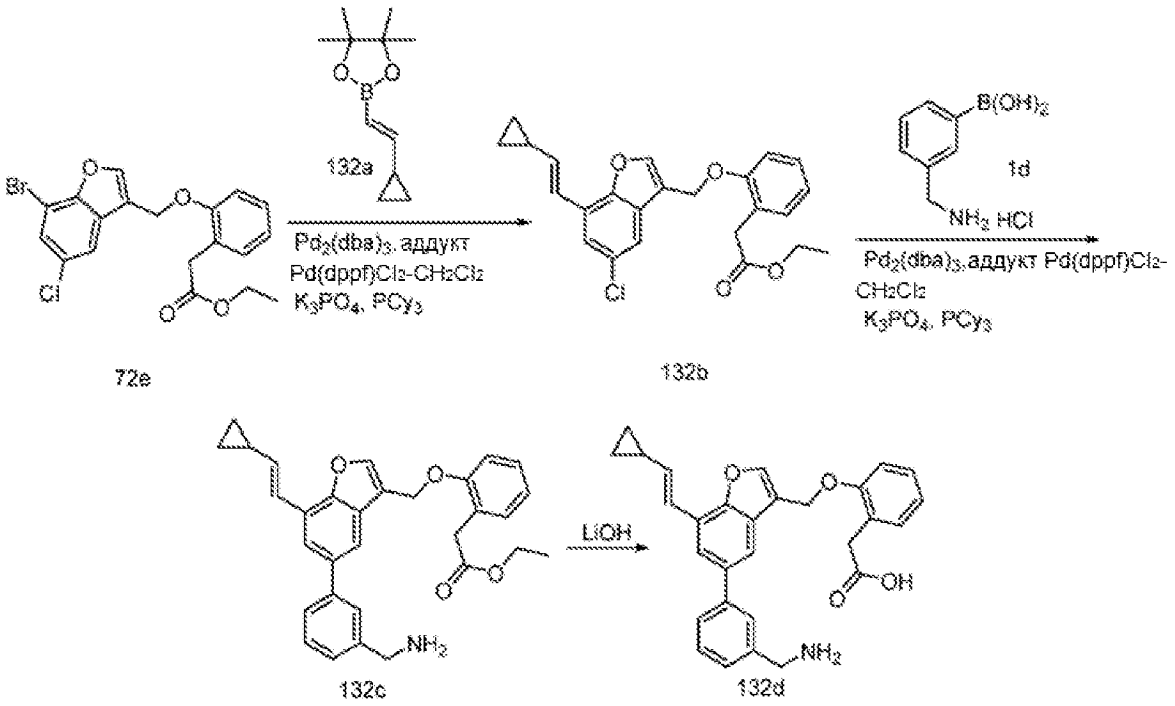
ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**131b**)

Соединение **131b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**131a**) (338 мг, 0,81 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (304 мг, 1,62 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,810 мл, 3,24 ммоль), трициклогексилфосфин (68,1 мг, 0,243 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (66,1 мг, 0,081 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74,2 мг, 0,081 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**131b**) (255 мг, выход 71%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 444,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**131c**)

Соединение **131c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**131b**) (255 мг, 0,575 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (34 мг, 0,81 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**131c**) (134 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,95 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,46 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 7,92 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,76-7,67 (м, 1Н), 7,66-7,55 (м, 2Н), 7,55-7,40 (м, 2Н), 7,12-7,00 (м, 2Н), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,09 (с, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 2,52 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н); МС (ИЭР+): 416,2 (М+1); (ИЭР-): 414,2 (М-1); Анализ рассчитывали для: $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,1,25H_2O: С, 65,82; Н, 6,05; Cl, 7,47; N, 2,95; найдено: С, 65,77; Н, 6,09; Cl, 7,75; N, 3,08.

Схема 132



Получение (E)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты **(132d)**

Стадия-1: Получение (E)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата **(132b)**

Соединение **132b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (1,5 г, 3,54 ммоль) в диоксане (50 мл), используя (E)-2-(2-циклопропилвинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**132a**) (1,031 г, 5,31 ммоль CAS#849061-99-0), 4M раствор K_3PO_4 (3,54 мл, 14,16 ммоль), трициклогексилфосфин (0,289 г, 0,354 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,289 г, 0,354 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,324, 0,354 ммоль) и нагревая при 80°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (E)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат **(132b)** (1,4 г, выход 96%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 433,1 и 435,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение (E)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата **(132c)**

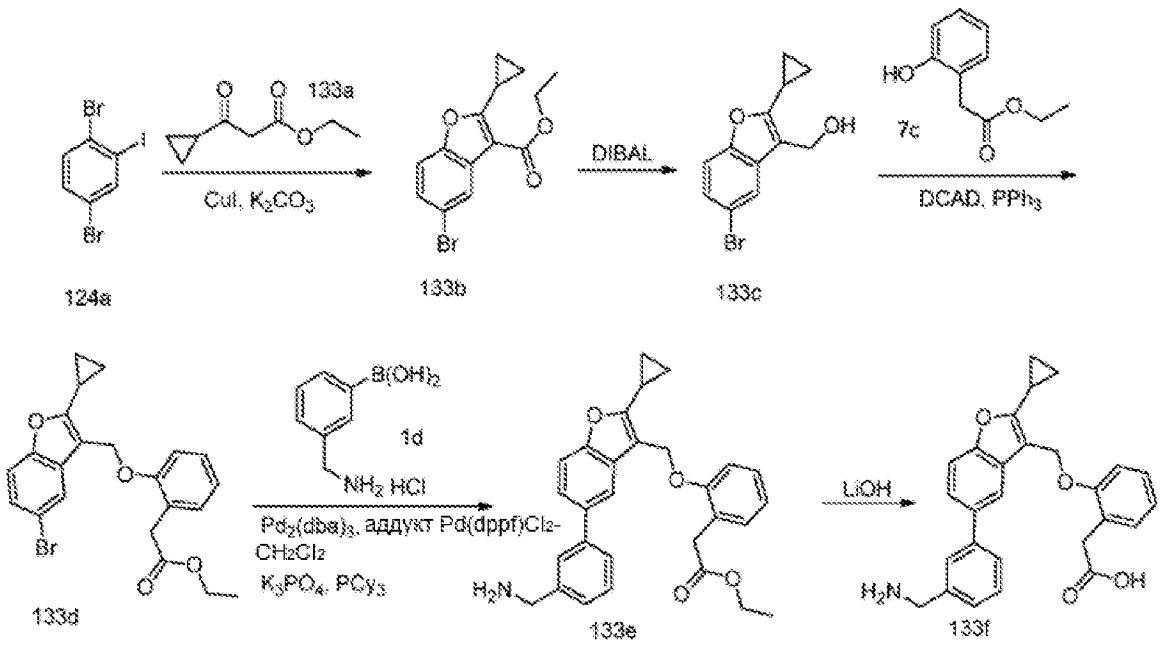
Соединение **132c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из (E)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата **(132b)** (1 г, 2,434 ммоль) в диоксане (40 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (0,912 г, 4,87 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (2,434 мл, 3,24 ммоль), трициклогексилфосфин (0,205 г, 0,730 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,199 г, 0,243 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,223 г, 0,243 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%]

(E)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**132c**) (520 мг, выход 44%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 482,2 (M+1).

Стадия-3: Получение (E)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**132d**)

Соединение **132d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из (E)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**132c**) (520 мг, 1,080 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,204 г, 4,87 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (E)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**132d**) (72 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,14 (м, 3H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,78 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,35 (дд, J=16,0, 9,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,80-1,62 (м, 1H), 0,95-0,79 (м, 2H), 0,69-0,53 (м, 2H); МС (ИЭР+): 454,2 (M+1); (ИЭР-): 452,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{27}NO_4$,0,95HCl,0,25H_2O: C, 70,70; H, 5,82; Cl, 6,84; N, 2,84; найдено: C, 70,53; H, 5,89; Cl, 6,70; N, 2,87.

Схема 133



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-карбоксилата (**133b**)

Соединение **133b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 124, из 1,4-дибром-2-иодбензола (**124a**) (20 г, 55,3 ммоль) в ТГФ (50 мл), используя этил-3-циклопропил-3-охопропаноат (**133a**) (17,27 г, 111 ммоль), иодид меди (I) (1,369 г, 7,19 ммоль), карбонат калия (19,10 г, 138 ммоль) и перемешивая при 100°C в течение 4 дней. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-карбоксилат (**133b**) (4,3 г, выход 25%) в виде светло-зеленого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,05-2,90 (м, 1H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28-1,18 (м, 4H); МС (ИЭР+): 309,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метанола (**133c**)

Соединение **133c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 3, из этил-5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-карбоксилата (**133b**) (4,3 г, 14,57 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя DIBAL (36,4 мл, 36,4 ммоль; 1M в ДХМ) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метанол (**133c**) (2,3 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,11 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,31-2,18 (м, 1H), 1,06-0,96 (м, 4H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133d**)

Соединение **133d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метанола (**133c**) (740 мг, 2,77 ммоль), трифенилфосфина (799 мг, 3,05 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (549 мг, 3,05 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1119 мг, 3,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**133d**) (650 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133e**)

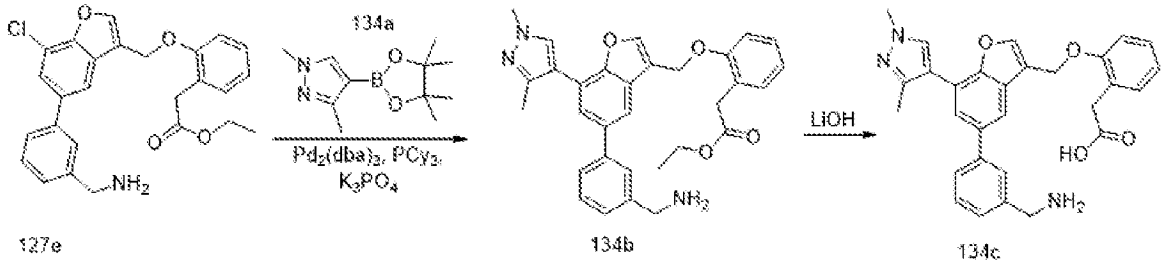
Соединение **133e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133d**) (350 мг, 0,815 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (306 мг, 1,631 ммоль), 4M

раствор K_3PO_4 (0,815 мл, 3,26 ммоль), трициклогексилфосфин (68,6 мг, 0,245 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(66,6 мг, 0,082 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74,7 мг, 0,082 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**133e**) (156 мг, выход 42%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 456,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133f**)

Соединение **133f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133e**) (156 мг, 0,342 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (103 мг, 2,45 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133f**) (45 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,28 (д, J=4,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,45-2,34 (м, 1H), 1,13-0,94 (м, 4H); МС (ИЭР+): 428,1 (M+1); (ИЭР-): 426,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{25}NO_4$,1,05(HCl),0,15(H_2O): C, 69,22; H, 5,67; Cl, 7,95; N, 2,99; найдено: C, 69,17; H, 5,67; Cl, 8,11; N, 3,04.

Схема 134



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**134c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134b**)

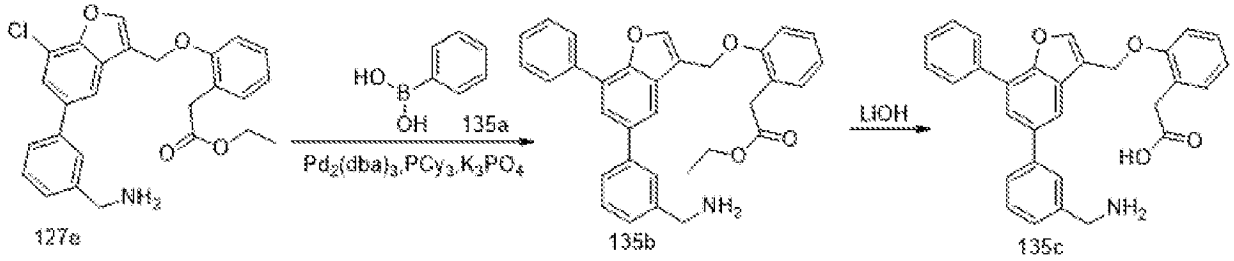
Соединение **134b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (300 мг, 0,667 ммоль) в диоксане (25 мл), используя 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (**134a**) (184 мг, 0,833 ммоль; CAS# 1046832-21-6), 4M раствор K_3PO_4 (0,667 мл, 2,67 ммоль), трициклогексилфосфин (37,4 мг, 0,133 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (61,1 мг, 0,067 ммоль) и нагревая

при 125°C в течение 9 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**134b**) (33 мг, выход 10%) в виде желтого геля; МС (ИЭР+): 510,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**134c**)

Соединение **134c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134b**) (30 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (0,4 мл), ацетонитриле (0,2 мл), используя 1 N раствор гидрат гидроксида лития (0,206 мл, 0,206 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**134c**) (23 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,17 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,90 (д, J=4,2 Гц, 2H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59-7,42 (м, 2H), 7,25 (дд, J=15,2, 7,8 Гц, 3H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,13 (к, J=5,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 2,39 (с, 3H); МС (ИЭР+): 482,2 (M+1); (ИЭР-): 480,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{27}N_3O_4$ 2,5H_2O,1,75HCl: C, 59,00; H, 5,76; N, 7,12; найдено: C, 58,69; H, 5,70; N, 7,03.

Схема 135



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135b**)

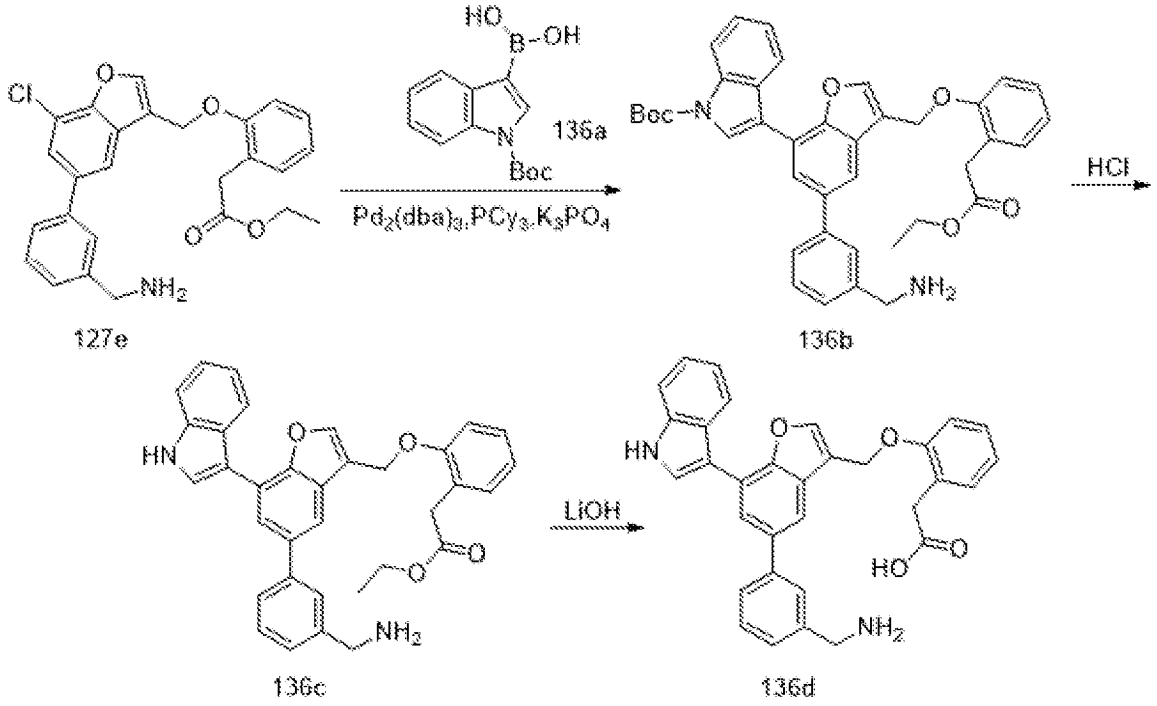
Соединение **135b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (150 мг, 0,333 ммоль) в диоксане (12 мл), используя фенилбороновую кислоту (**135a**) (50,8 мг, 0,417 ммоль; CAS# 98-80-6), 4M раствор K_3PO_4 (0,333 мл, 1,334 ммоль), трициклогексилфосфин (18,70 мг, 0,067 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30,5 мг, 0,033 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г),

элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**135b**) (152 мг, выход 93%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 8,02-7,85 (м, 3H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,62-7,16 (м, 8H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,75 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 492,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135c**)

Соединение **135c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135b**) (145 мг, 0,295 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), ацетонитриле (1 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (1,032 мл, 1,032 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-фенилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135c**) (85 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 2H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,63-7,42 (м, 5H), 7,33-7,19 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{25}NO_4$.HCl: C, 72,07; H, 5,24; Cl, 7,09; N, 2,80; найдено: C, 71,89; H, 5,39; Cl, 7,05; N, 2,71.

Схема 136



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136d**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**136b**)

Соединение **136b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (150 мг, 0,333 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)бороновую кислоту (**136a**) (109 мг, 0,417 ммоль; CAS# 181365-26-4), 4M раствор K_3PO_4 (0,333 мл, 1,334 ммоль), трициклогексилфосфин (18,70 мг, 0,067 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30,5 мг, 0,033 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] *трет*-бутил-3-(5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (**136b**) (160 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29-8,15 (м, 3H), 7,99-7,90 (м, 2H), 7,87-7,74 (м, 3H), 7,57-7,17 (м, 7H), 6,95 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,69 (с, 9H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 631,3 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**136c**)

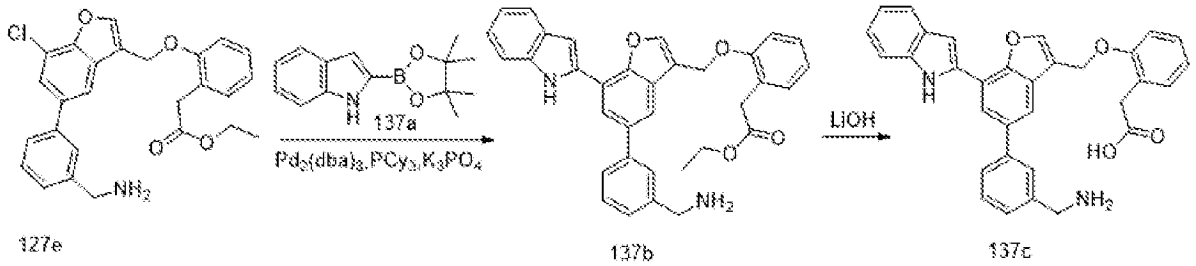
Соединение **136c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из *трет*-бутил-3-(5-(3-(аминометил)фенил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-7-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**136b**) (150 мг, 0,238 ммоль), используя HCl (4N в диоксане) (0,892 мл, 3,57 ммоль) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 8 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**136c**) (55 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,97-7,85 (м, 2H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41-7,09 (м, 6H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,77 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+):531,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136d**)

Соединение **136d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**136c**) (50 мг, 0,094 ммоль) в ТГФ (0,660 мл) и ацетонитриле (0,33 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (0,330 мл, 0,330 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136d**) (29 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; . ^{1}H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,68 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,21 (с, 1H), 8,04-7,80 (м, 6H), 7,62-7,46 (м, 3H), 7,35-7,10 (м, 5H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ИЭР+): 503,1 (M+1); (ИЭР-): 501,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{32}H_{26}N_2O_4$,1,25H_2O.HCl: C, 68,44; H, 5,30; N, 4,99; найдено: C, 68,52; H, 5,23; N, 5,09.

Схема 137



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**137c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137b**)

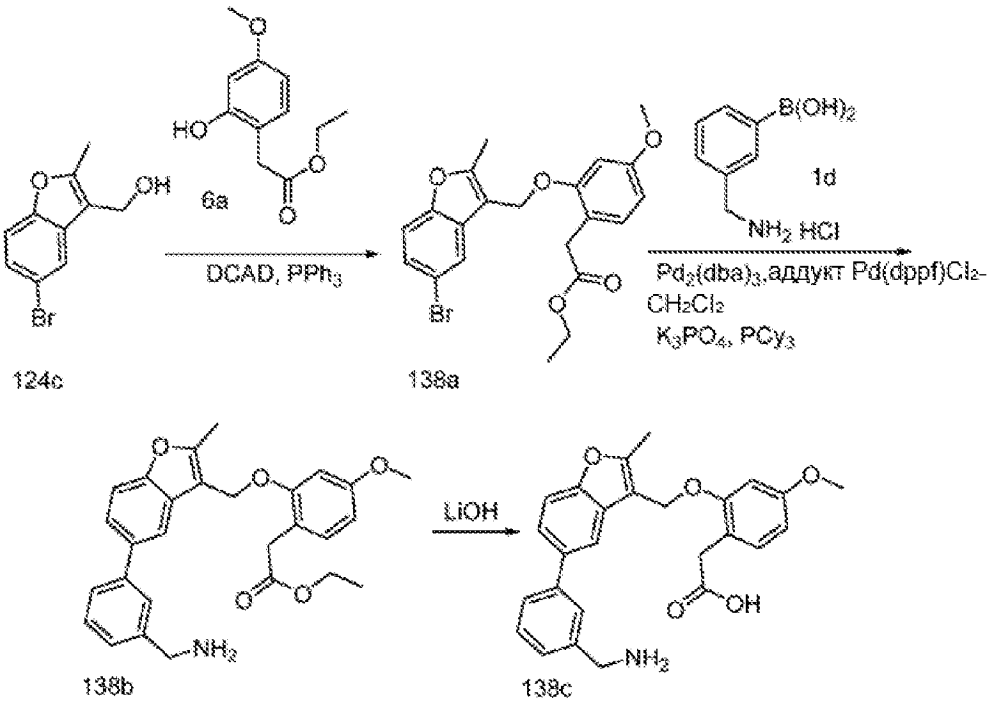
Соединение **137b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (150 мг, 0,333 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (**137a**) (101 мг, 0,417 ммоль; CAS# 476004-81-6), 4M раствор K_3PO_4 (0,333 мл, 1,334 ммоль), трициклогексилфосфин (18,70 мг, 0,067 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30,5 мг, 0,033 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**137b**) (56 мг, выход 32%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,79 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (дд, J=13,8, 8,0 Гц, 2H), 7,54-7,13 (м, 8H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,75 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 531,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**137c**)

Соединение **137c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137b**) (50 мг, 0,094 ммоль) в ТГФ (0,660 мл), ацетонитриле (0,33 мл), используя 1 N раствор гидрата гидроксида лития (0,330 мл, 0,330 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1H-индол-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной

кислоты (**137c**) (21 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,94 (д, J=2,2 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=5,2, 2,5 Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 3H), 7,18 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,17 (м, J=5,7 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ИЭР+): 503,2 (M+1); (ИЭР-): 501,2 (M-1).

Схема 138



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**138c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**138a**)

Соединение **138a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**) (1 г, 4,15 ммоль), трифенилфосфина (1,197 г, 4,56 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (**6a**) (959 мг, 4,56 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,675 г, 4,56 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**138a**) (875 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 454,6 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**138b**)

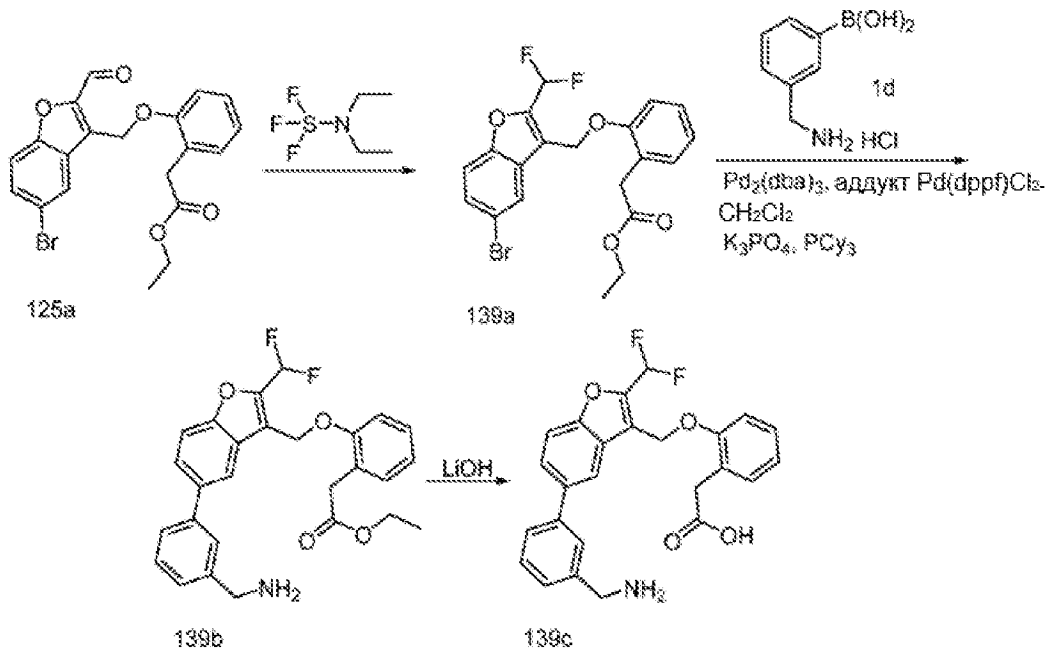
Соединение **138b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**138a**)

(264 мг, 0,609 ммоль) в диоксане (30 мл) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (228 мг, 1,219 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,609 мл, 2,437 ммоль), трициклогексилфосфин (51,3 мг, 0,183 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (55,8 мг, 0,061 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (49,8 мг, 0,061 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**138b**) (165 мг, выход 59%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 460,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**138c**)

Соединение **138c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**138b**) (0,165 г, 0,359 ммоль) в ТГФ (6 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (25,6 мг, 0,609 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**138c**) (84 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (дт, J=7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ИЭР+): 432,2 (М+1); (ИЭР-): 430,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_5$.HCl.H_2O: C, 64,26; H, 5,81; Cl, 7,30; N, 2,88; найдено: C, 64,01; H, 5,75; Cl, 7,16; N, 2,89.

Схема 139



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**139a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125a**) (1 г, 2,397 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (0,412 мл, 3,12 ммоль) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали ДХМ, и объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией. [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**139a**) (350 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (ддд, J=9,0, 6,1, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,97 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,14.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**139b**)

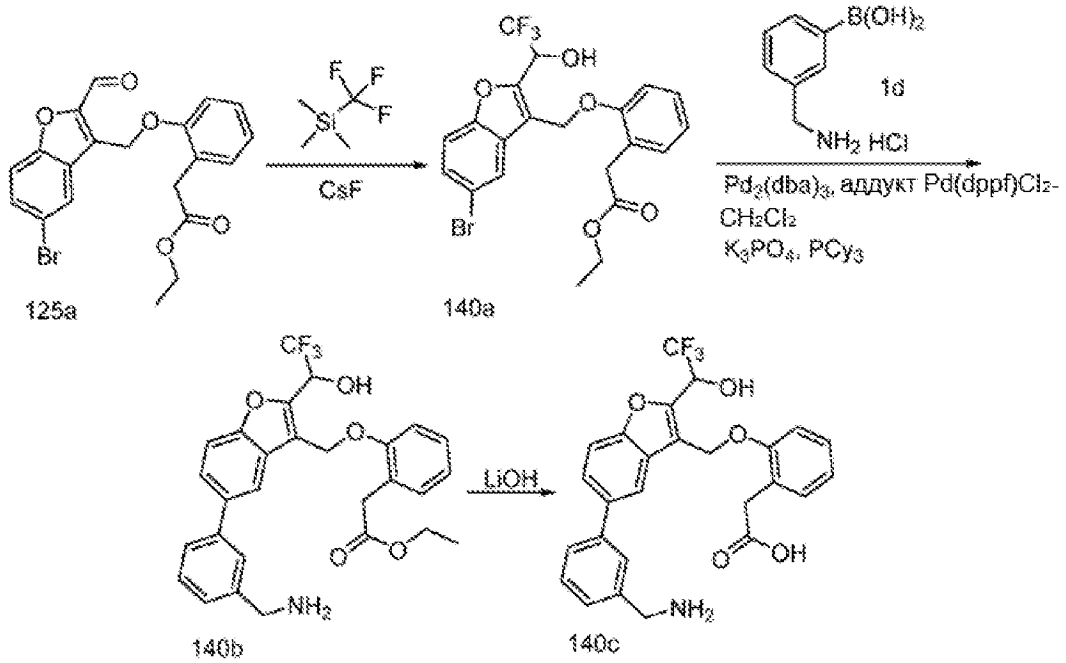
Соединение **139b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**139a**) (350 мг, 0,797 ммоль) в диоксане (30 мл) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (299 мг, 1,594 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,797 мл, 3,19 ммоль), трициклогексилфосфин (67,0 мг, 0,239 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,0 мг, 0,080 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (65,1 мг, 0,080 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**139b**) (252 мг, выход 68%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 466,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139c**)

Соединение **139c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**139b**) (252 мг, 0,541 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (100 мг, 2,390 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139c**) (188 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,60 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,80-7,69 (м, 1H), 7,59-7,44 (м, 3H, 1H D_2O обменивающийся), 7,37-7,19 (м, 3H), 6,96 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,64; МС (ИЭР+): 438,1 (M+1); (ИЭР-): 436,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 61,60; H, 4,86; Cl, 7,27; N, 2,87; найдено: C, 61,97; H, 4,76; Cl, 6,87; N, 2,96.

Схема 140



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125a**) (1 г, 2,397 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (0,443 г, 3,12 ммоль) и CsF (0,364 г, 2,397 ммоль) при комн. темп. в атмосфере Ar, и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 20 минут, чтобы инициировать реакцию. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч, после чего добавляли водный раствор HCl (1M, 15 мл), и смесь перемешивали еще в течение 15 мин. Затем смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] с получением этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**) (550 мг, выход 47%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,77 (п, J=7,0 Гц, 1H), 5,42-5,30 (м, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140b**)

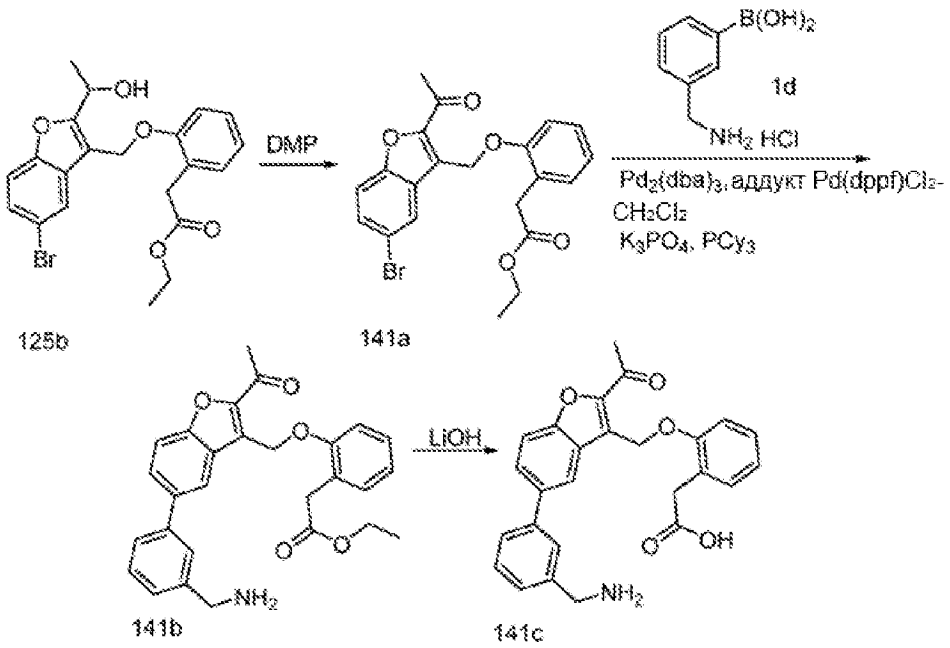
Соединение **140b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**) (300 мг, 0,616 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (231 мг, 1,231 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,616 мл, 2,463 ммоль), трициклогексилфосфин (51,8 мг, 0,185 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (56,4 мг, 0,062 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (50,3 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**140b**)(165 мг, 0,321 ммоль) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 514,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140c**)

Соединение **140c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140b**) (165 мг, 0,321 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (78 мг, 1,847 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140c**) (188 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,44 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,04 (д, J=1,7

Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82-7,69 (м, 3H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,36 (д, J=6,2 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 7,33-7,18 (м, 3H), 6,99-6,89 (м, 1H), 5,78 (п, J=6,8 Гц, 1H), 5,50-5,33 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -75,15; МС (ИЭР+): 486,1 (M+1); (ИЭР-): 484,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{22}F_3NO_5.HCl.H_2O$: C, 57,84; H, 4,67; Cl, 6,57; N, 2,59; найдено: C, 57,54; H, 4,69; Cl, 6,58; N, 2,71.

Схема 141



Получение 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**141c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**141a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**125b**) (550 мг, 1,269 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (DMP) (700 мг, 1,65 ммоль), и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**141a**) (540 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 1H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**141b**)

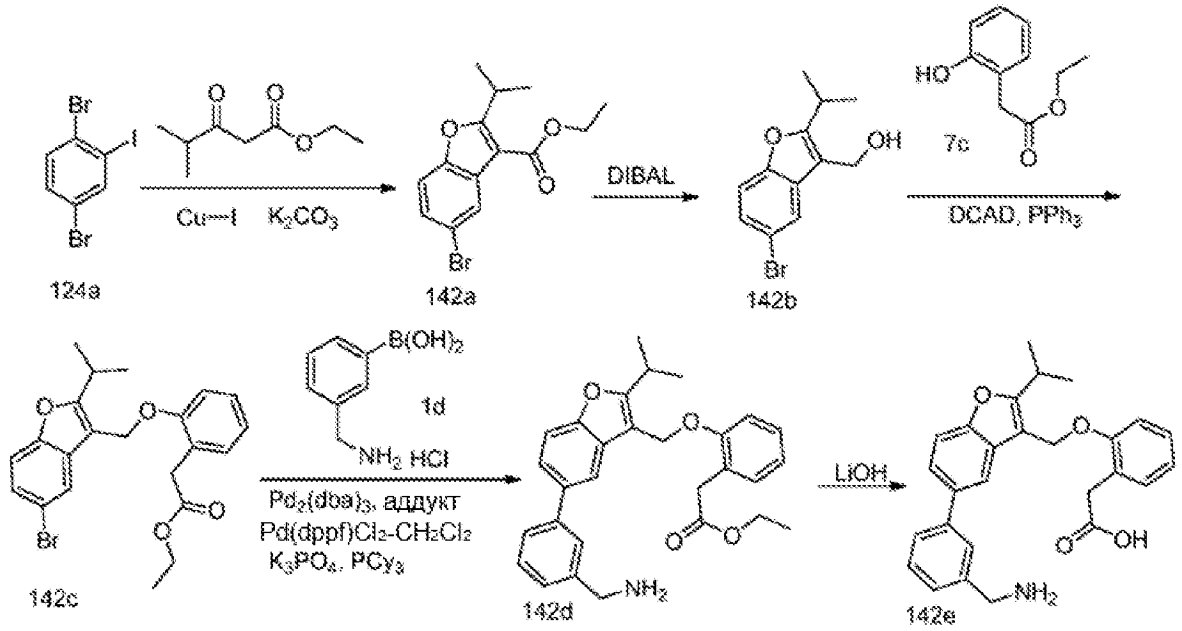
Соединение **141b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**141a**)

(400 мг, 0,927 ммоль) в диоксане (20 мл) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (348 мг, 1,855 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 3,71 ммоль), трициклогексилфосфин (78 мг, 0,278 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (85 мг, 0,093 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (76 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**141b**) (165 мг, выход 39%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 458,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**141c**)

Соединение **141c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**141b**) (165 мг, 0,361 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (117 мг, 2,78 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**141c**) (28 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 7,96-7,83 (м, 3H), 7,74 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,66 (с, 3H); МС (ИЭР+): 430,2 (М+1); (ИЭР-): 428,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{23}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 63,35; H, 5,52; N, 2,84; найдено: C, 63,12; H, 5,38; N, 2,88.

Схема 142



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**142e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилата (**142a**)

Соединение **142a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 124, из 1,4-дибром-2-иодбензола (**124a**) (20 г, 55,3 ммоль) в ТГФ (80 мл), используя этил-4-метил-3-оксопентаноат (11,37 г, 71,9 ммоль), иодид меди (I) (1,369 г, 7,19 ммоль), карбонат калия (19,10 г, 138 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 дней в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-5-бром-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилат (**142a**) (1,5 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,40-1,29 (м, 9H).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанола (**142b**)

Соединение **142b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 3, из этил-5-бром-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилата (**142a**) (1,5 г, 4,82 ммоль) в ТГФ (15 мл), используя DIBAL (1,0 М в ТГФ) (12,05 мл, 12,05 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанол (**142b**) (947 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,36-3,26 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**142c**)

Соединение **142c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанола (**142b**) (450 мг, 1,672 ммоль), трифенилфосфина (482 мг, 1,839 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (331 мг, 1,839 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (675 мг, 1,839 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**142c**) (521 мг, выход 72%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,45-3,35 (м, 1H), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 6H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**142d**)

Соединение **142d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата

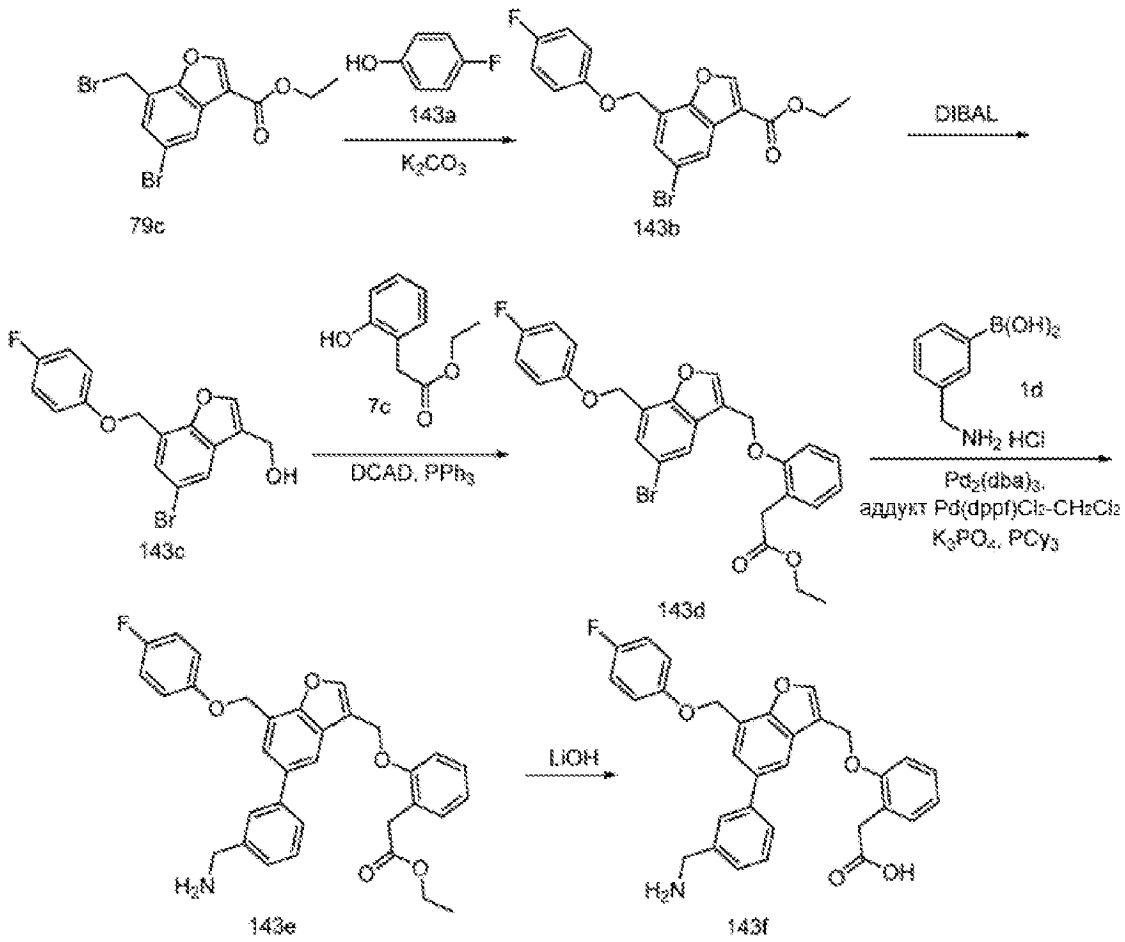
(**142c**)

(500 мг, 1,159 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (435 мг, 2,318 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,159 мл, 4,64 ммоль), трициклогексилфосфин (98 мг, 0,348 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (106 мг, 0,116 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (95 мг, 0,116 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**142d**) (167 мг, выход 32%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 458,2 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**142e**)

Соединение **142e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**142d**) (167 мг, 0,365 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (146 мг, 3,48 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**142e**) (44 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,99-7,81 (м, 2H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,45-3,39 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 430,2 (М+1); (ИЭР-): 428,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_4$,1,15HCl.H_2O: C, 66,26; H, 6,21; Cl, 8,33; N, 2,86; найдено: C, 66,42; H, 5,59; Cl, 8,27; N, 3,15.

Схема 143



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**143b**)

Соединение **143b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,5 г, 1,381 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 4-фторфенол (**143a**) (0,464 г, 4,14 ммоль), K_2CO_3 (0,573 г, 4,14 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч в атмосфере Ar. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**143b**) (0,36 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 4H), 5,37 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 393,00 (M+1)

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**143c**)

Соединение **143c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 3, из этил-5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**143b**) (0,35 г, 0,890 ммоль), используя DIBAL (1,0 М в ДХМ, 2,225 мл, 2,225 ммоль) и

перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**143c**) (0,26 мг, выход 83%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 4H), 5,33 (с, 2H), 5,29-5,19 (м, 1H), 4,63-4,59 (м, 2H); МС (ИЭР+): 351,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143d**)

Соединение **143d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**143c**) (250 мг, 0,712 ммоль), трифенилфосфина (373 мг, 1,424 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (141 мг, 0,783 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (523 мг, 1,424 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**143d**) (240 мг, выход 66%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 535,10 (M+Na).

Стадия-4, Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143e**)

Соединение **143e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143d**)

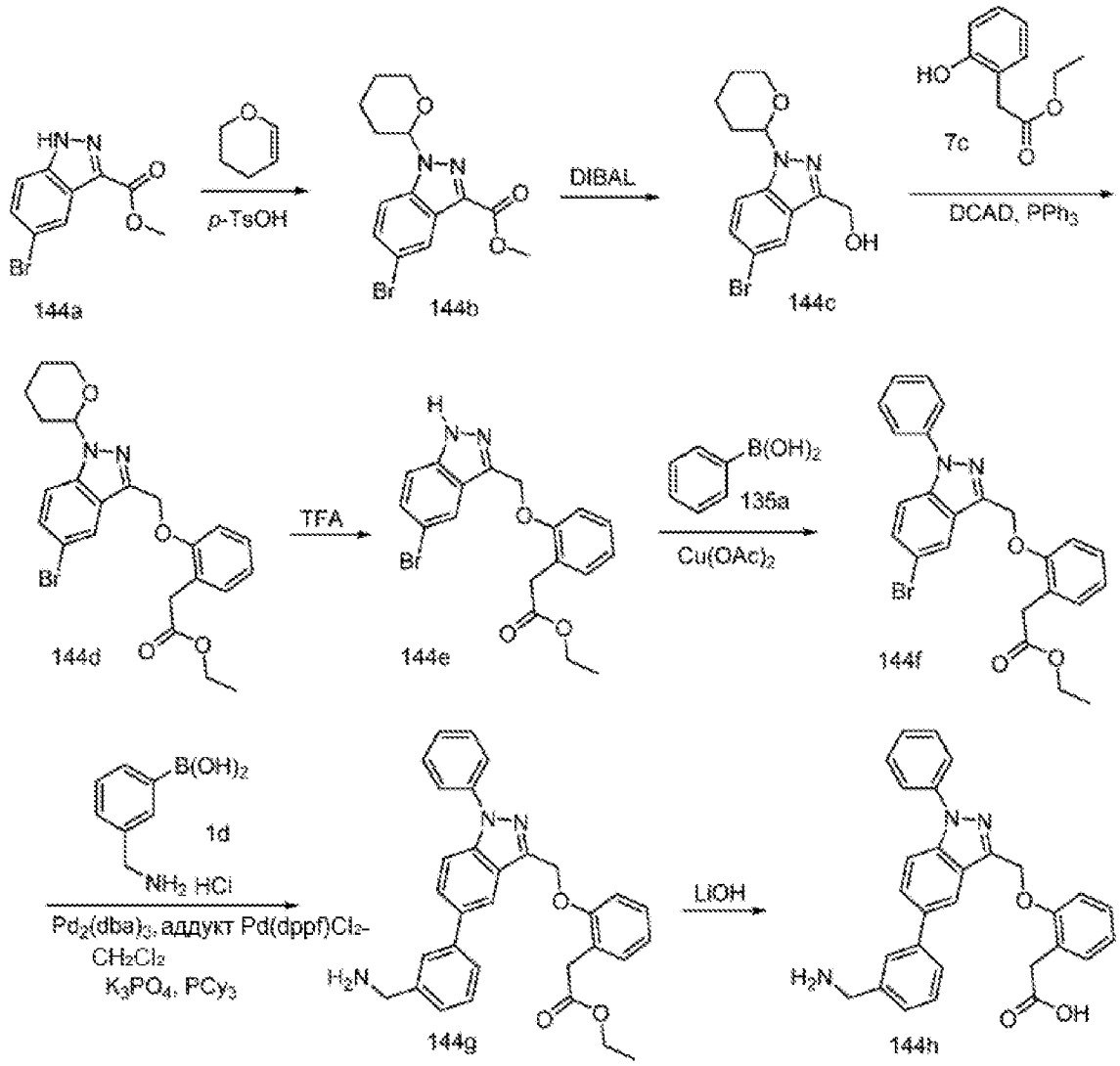
(0,24 г, 0,468 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (175 мг, 0,935 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,935 мл, 1,870 ммоль), трициклогексилфосфин (26 мг, 0,094 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43 мг, 0,047 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (38 мг, 0,047 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**143e**) (110 мг, выход 44%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 540,20 (M+1)

Стадия-5, Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143f**)

Соединение **143f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143e**) (110 мг, 0,204 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл; 1:1), используя раствор гидрата гидроксида лития (68,4 мг, 1,631 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-фторфенокси)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143f**) (40 мг,

выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,37 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=15,4, 7,6 Гц, 2H), 7,28 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -123,45; МС (ИЭР+): 512,20 (M+1); МС (ИЭР-): 510,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{26}FNO_5$,1,05HCl,0,75H_2O: C, 66,10; H, 5,11; Cl, 6,61; N, 2,49; найдено: C, 66,41; H, 5,12; Cl, 6,85; N, 2,57.

Схема 144



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144h**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**144b**)

К раствору метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**144a**) (3 г, 11,76 ммоль; CAS # 78155-74-5) в ДХМ (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли *п*-толуолсульфоновую кислоту (p-TsOH) (0,304 г, 1,764 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пиран (1,610 мл, 17,64 ммоль)

перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в метиленхлориде (100 мл), промывали насыщенным водным раствором Na2CO3, водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**144b**) (3,6 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=9,5, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (дт, J=12,3, 3,7 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J=11,4, 7,5, 5,6 Гц, 1H), 2,35 (тдд, J=13,0, 9,6, 4,6 Гц, 1H), 2,02 (дд, J=9,4, 4,2 Гц, 2H), 1,73 (тд, J=14,2, 13,7, 7,4 Гц, 1H), 1,60 (г, J=4,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 361,00 и 363,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**144c**)

Соединение **144c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 Схемы 3, из метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**144b**) (0,6 г, 1,769 ммоль), используя DIBAL (1,0 М в ДХМ) (4,42 мл, 4,42 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанол (**144c**) (0,35 г, выход 64%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=9,8, 2,4 Гц, 1H), 5,39 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,81-3,62 (м, 1H), 2,45-2,25 (м, 1H), 2,12-1,86 (м, 2H), 1,84-1,63 (м, 1H), 1,63-1,45 (м, 2H); МС (ИЭР+): 333,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144d**)

Соединение **144d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**144c**)(2 г, 6,43 ммоль), трифенилфосфина (3,37 г, 12,85 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (1,390 г, 7,71 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (4,72 г, 12,85 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**144d**) (2,24 г, выход 74%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 473,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**)

Соединение **144e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144d**) (2 г, 4,23 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя ТФУ (3,24

мл, 42,3 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки, используя колоночную флэш-хроматографию [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**144e**) (1,44 г, выход 88%) в виде желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,29 (с, 1Н), 7,95 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,56-7,51 (м, 1Н), 7,48 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,31-7,23 (м, 2Н), 7,23-7,16 (м, 1Н), 6,92 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,53 (с, 2Н), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 389,05 (М+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144f**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (0,46 г, 1,182 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (**135a**) (0,288 г, 2,364 ммоль), пиридин (0,191 мл, 2,364 ммоль), ацетат меди (II) (0,322 г, 1,773 ммоль), 4 °А молекулярные сита (1 г) и перемешивали I на открытом воздухе в течение 24 ч при комн. темп. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144f**) (0,45 г, выход 82%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 465,10 и 467,10 (М+1).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144g**)

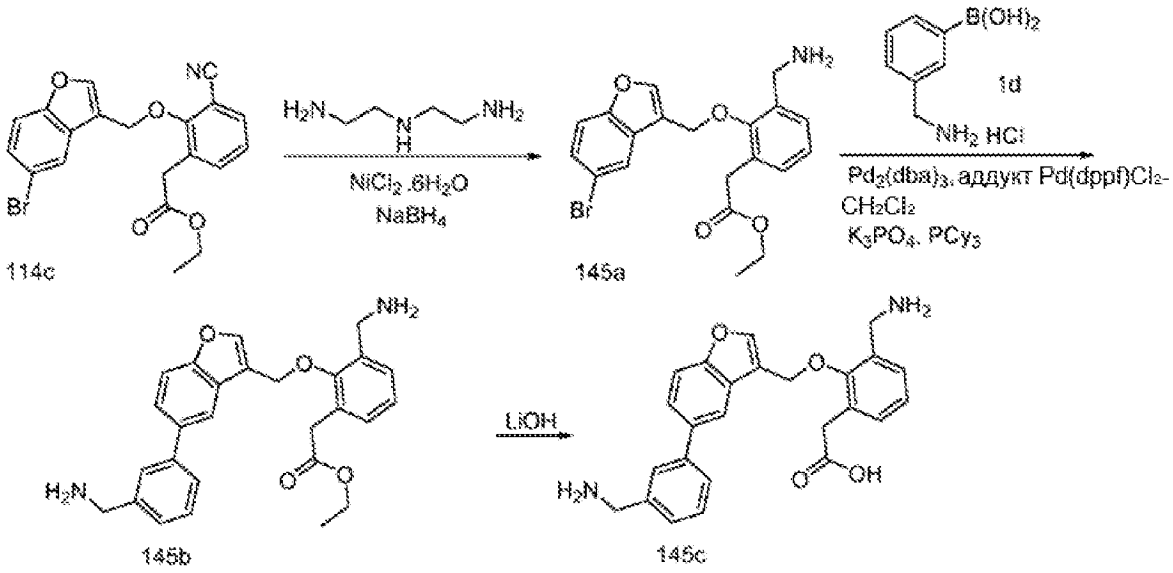
Соединение **144g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144f**) (0,44 г, 0,946 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (354 мг, 1,891 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,891 мл, 3,78 ммоль), трициклогексилфосфин (53 мг, 0,189 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (87 мг, 0,095 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (77 мг, 0,095 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**144g**) (0,35 г, выход 75%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 492,20 (М+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144h**)

Соединение **144h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144g**) (0,35 г, 0,712 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл; 1:1), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,120 г, 2,85 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°С в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144h**) (150 мг, выход 46%) в виде белого

твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92-7,75 (м, 4H), 7,64 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,59-7,40 (м, 3H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 6,94 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 464,20 (M+1); МС (ИЭР-): 462,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{25}N_3O_3$,1,2 HCl. 0,75 H_2O: C, 66,88; H, 5,36; Cl, 8,17; N, 8,07; найдено: C, 67,19; H, 5,42; Cl, 7,85; N, 7,98.

Схема 145



Получение 2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**)

К перемешиваемому раствор этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**114c**) (0,6 г, 1,448 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля (II) (0,086 г, 0,362 ммоль) с последующим добавлением борогидрида натрия (0,164 г, 4,35 ммоль) маленькими порциями в течение периода 10 мин и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,313 мл, 2,90 ммоль), продолжали перемешивание в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток переносили в этилацетат, промывали солевым раствором, слой солевого раствора экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 60%] с получением этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**) (0,21 г, выход 35%) в виде бледно-желтого воскообразного вещества; МС(+): 418,10 и 420,10 (M+1).

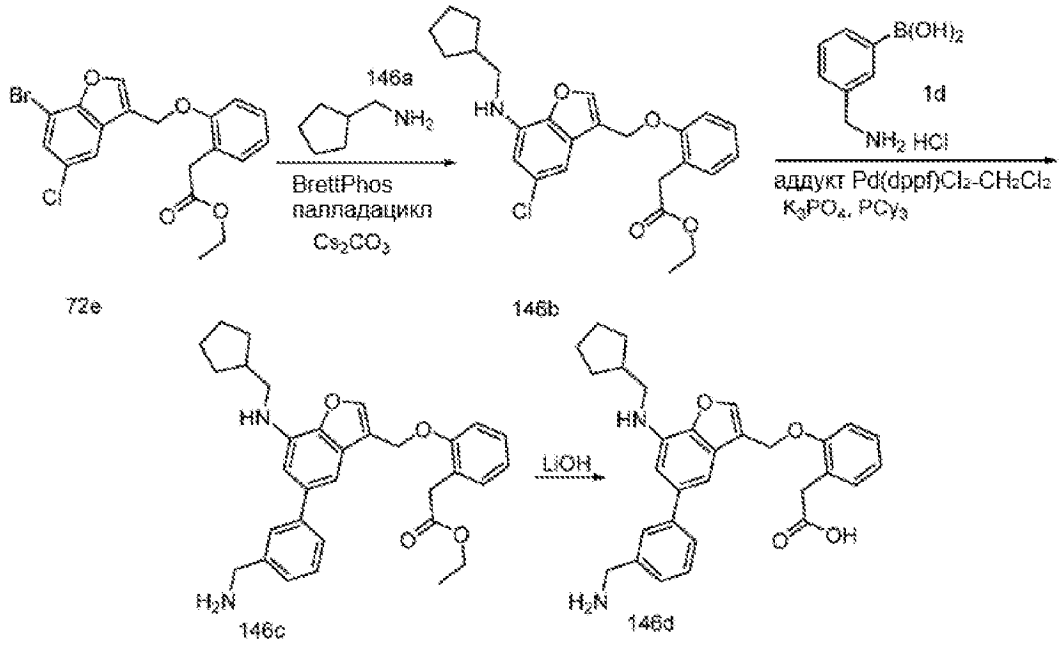
Стадия-2: Получение этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145b**)

Соединение **145b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**) (0,2 г, 0,478 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (179 мг, 0,956 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,956 мл, 1,913 ммоль), трициклогексилфосфин (27 мг, 0,096 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44 мг, 0,048 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2(39 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**145b**) (40 мг, выход 19%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 445,20 (М+1); 889,40 (2М+1).

Стадия-3: Получение 2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145c**)

Соединение **145c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145b**) (40 мг, 0,090 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл; 1:1), используя раствор гидрата гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(3-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145c**) (15 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,45 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 5H, D_2O обменивающийся), 8,20 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80-7,67 (м, 3H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,74 (с, 2H); МС (ИЭР+): 417,20 (М+1); 833,30 (2М+1).

Схема 146



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146b**)

К раствору BrettPhos палладацикла (0,094 г, 0,118 ммоль), карбоната цезия (2,307 г, 7,08 ммоль) и циклопентилметанамина (**146a**) (0,351 г, 3,54 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**72e**) (1 г, 2,360 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и наполняли Ar и облучали при 90°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. Этилацетат (20 мл) добавляли к раствору, фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] с получением этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146b**) (297 мг, выход 29%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,28 (ддд, J=8,2, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=10,7, 7,8, 1,4 Гц, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,12 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,32-2,15 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,35-1,21 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 442,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146c**)

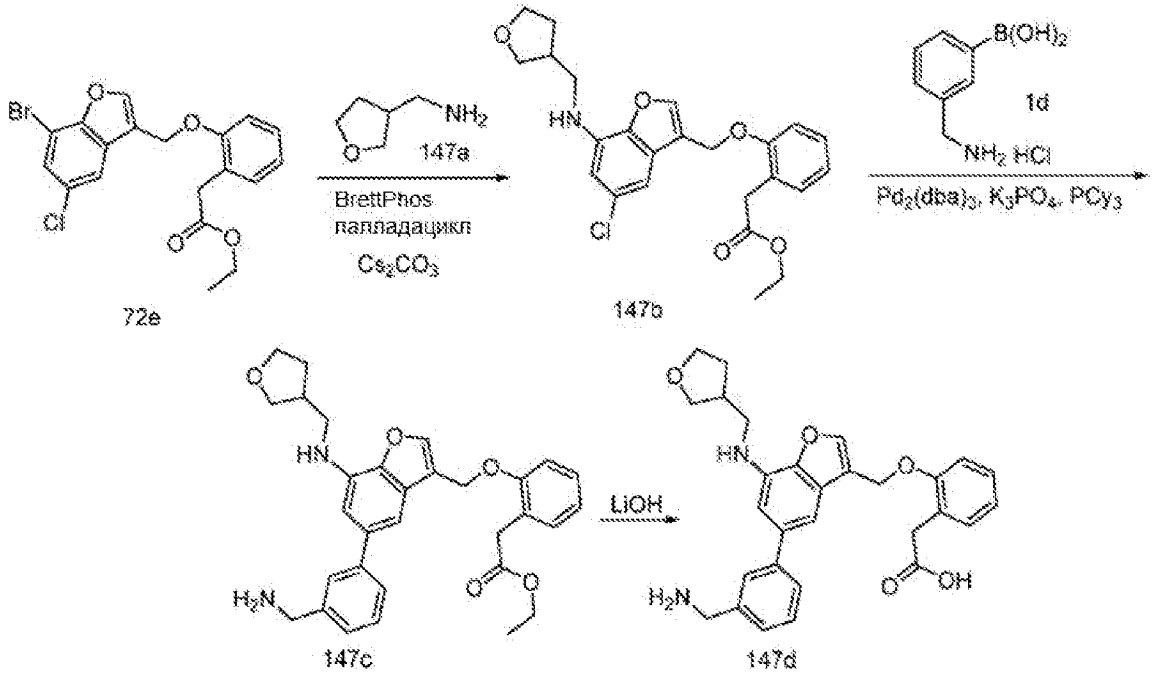
Соединение **146c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146b**) (0,297 г, 0,669 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (313 мг, 1,673 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,669 мл, 2,68 ммоль), трициклогексилфосфин (150 мг, 0,535 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (219 мг, 0,268 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**146c**) в виде прозрачного масла, которое переносили на следующую стадию без очистки; МС (ИЭР+): 513,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146d**)

Соединение **146d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146c**) (0,669 ммоль, из указанного выше на стадии-2) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (64,5 мг, 2,69 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-

((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146d**) (65 мг, выход 20%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,03 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 1H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,12 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,20 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,39-2,20 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 2H), 1,70-1,45 (м, 4H), 1,41-1,21 (м, 2H); МС (ИЭР+): 485,3 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{32}N_2O_4$,1,5HCl.H_2O: C, 64,66; H, 6,42; Cl, 9,54; N, 5,03; найдено: C, 64,92; H, 6,50; Cl, 9,51; N, 4,89.

Схема 147



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147b**)

Соединение **147b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (1 г, 2,36 ммоль) в MeCN (3 мл), используя (тетрагидрофуран-3-ил)метанамин (**147a**) (0,358 г, 3,54 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,094 г, 0,118 ммоль), карбонат цезия (2,307 г, 7,08 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**147b**) (364 мг, выход 35%);

МС (ИЭР+): 444,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147c**)

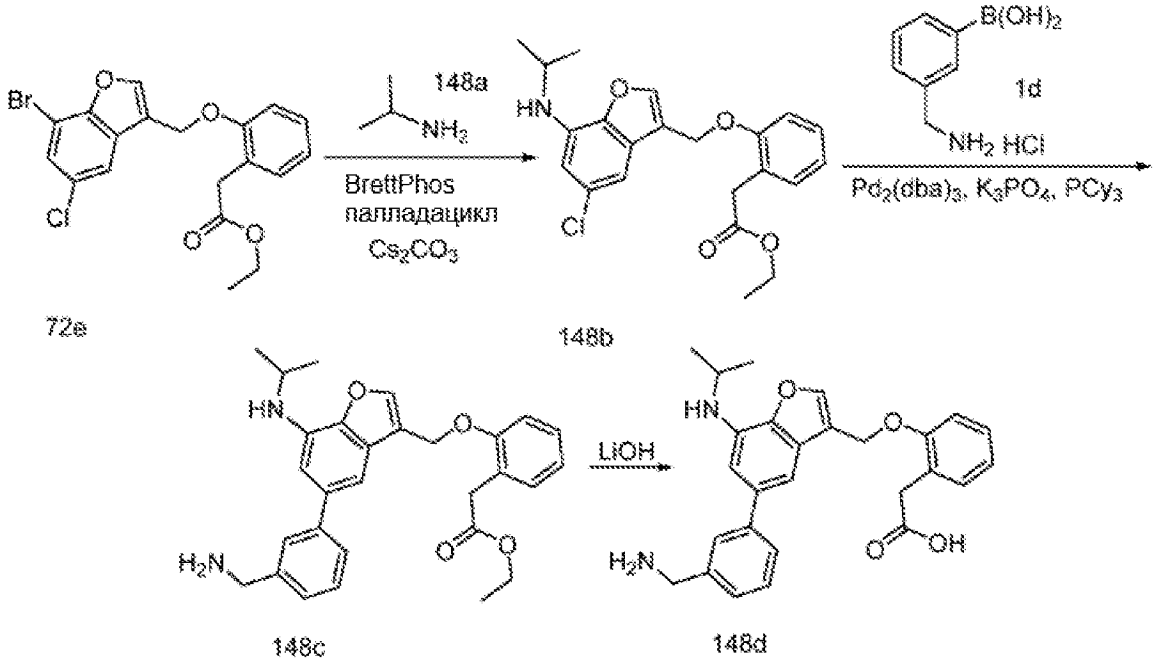
Соединение **147c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147b**) (0,364 г, 0,82 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (384 мг, 2,050 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,820 мл, 3,28 ммоль), трициклогексилфосфин (184 мг, 0,656 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (300 мг, 0,328 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**147c**), который использовали как таковой для следующей стадии без очистки; МС (ИЭР+): 515,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147d**)

Соединение **147d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147c**) (0,82 ммоль, из стадии-2 выше) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (79 мг, 3,28 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147d**) (51 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,14-4,06 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 2H), 3,64 (к, J=7,6 Гц, 1H), 3,60-3,50 (м, 3H), 3,27 (д, J=7,4 Гц, 2H), 2,75-2,57 (м, 1H), 2,11-1,93 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 1H); МС (ИЭР+): 487,3 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{30}N_2O_5$ 1,75HCl 1,25H_2O: C, 60,80; H, 6,03; Cl, 10,83; N, 4,89; найдено: C, 60,70; H, 6,06; Cl, 10,66; N, 4,83.

Схема 148



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148b**)

Соединение **148b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (1 г, 2,36 ммоль) в MeCN (3 мл), используя пропан-2-амин (**148a**) (0,209 г, 3,54 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,094 г, 0,118 ммоль), карбонат цезия (2,307 г, 7,08 ммоль) и облучая при 90°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**148b**) (211 мг, выход 22%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,36-7,23 (м, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,19 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 402,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148c**)

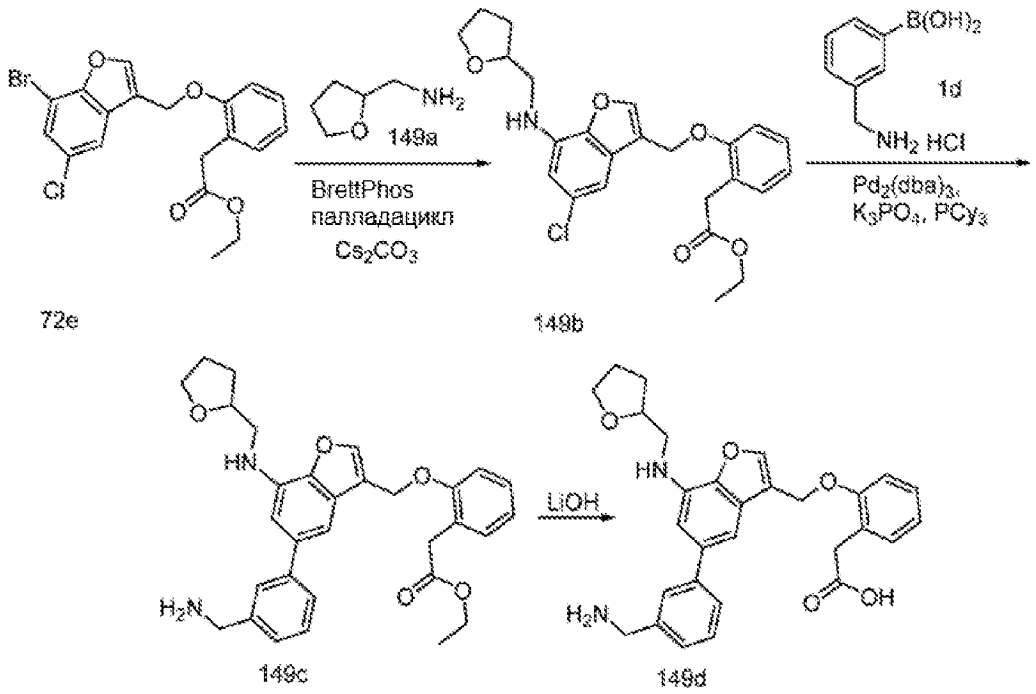
Соединение **148c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148b**) (0,211 г, 0,525 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (246 мг, 1,313 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,525 мл, 2,10 ммоль), трициклогексилфосфин (118 мг, 0,420 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (192 мг, 0,210 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**148c**), который использовали как таковой для следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 473,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148d**)

Соединение **148d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148c**) (0,525 ммоль, из стадии-2 указанной выше) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (50,3 мг, 2,099 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148d**) (24 мг, выход 10%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,25-7,17

(м, 3H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,16-4,07 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 445,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{28}N_2O_4$,1,85HCl,1,5H_2O: C, 60,17; H, 6,14; Cl, 12,17; N, 5,20; найдено: C, 59,86; H, 5,88; Cl, 12,50; N, 5,02.

Схема 149



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**149d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**149b**)

Соединение **149b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя (тетрагидрофуран-2-ил)метанамин (**149a**) (0,955 г, 9,44 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**149b**) (576 мг, выход 28%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,98 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,86-3,70 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,32-3,17 (м, 2H), 1,98-1,75 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1).

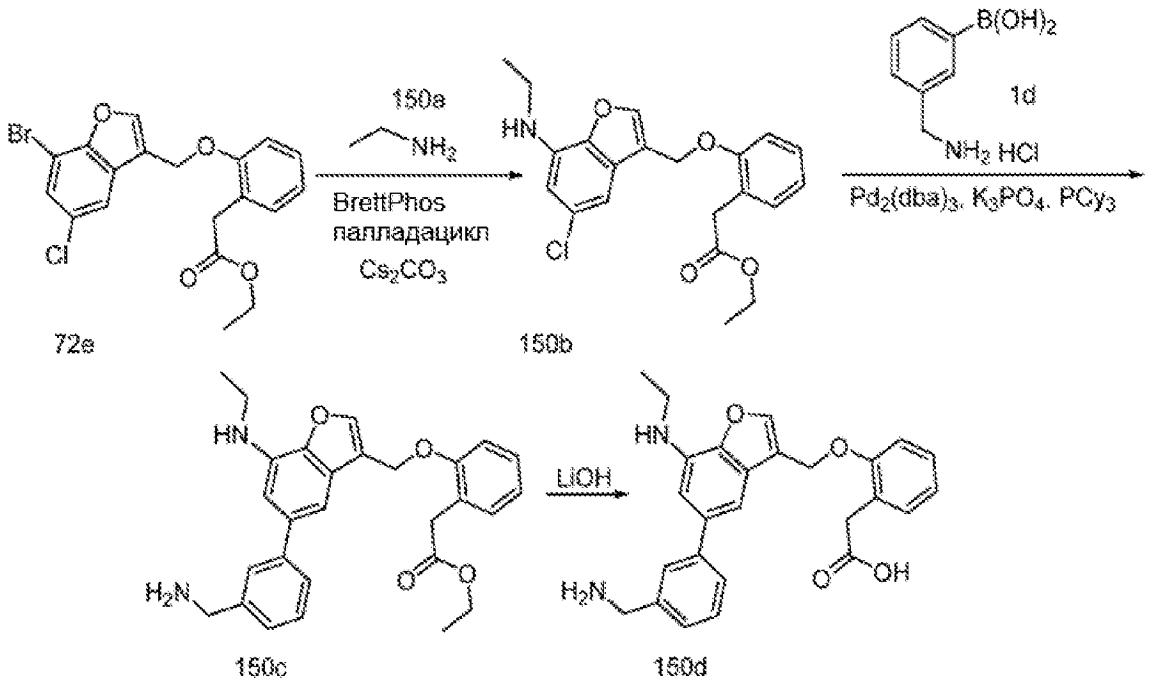
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**149c**)

Соединение **149c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**149b**) (0,576 г, 1,298 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (608 мг, 3,24 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,298 мл, 5,19 ммоль), трициклогексилфосфин (291 мг, 1,038 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (475 мг, 0,519 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**149c**) (165 мг, выход 25%); МС (ИЭР+): 515,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**149d**)

Соединение **149d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**149c**) (165 мг, 0,321 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (30,7 мг, 1,283 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**149d**) (14 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,17-4,06 (м, 3H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,38-3,31 (м, 2H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,76-1,61 (м, 1H); МС (ИЭР+): 487,2 (М+1).

Схема 150



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**150d**)

Стадия-1: Получение этил -2-(2-((5-хлор-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**150b**)

Соединение **150b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя этиламин (**150a**) (3,54 мл, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 60°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**150b**) (417 мг, выход 23%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,36-7,23 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,07 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,29-3,15 (м, 2H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 388,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**150c**)

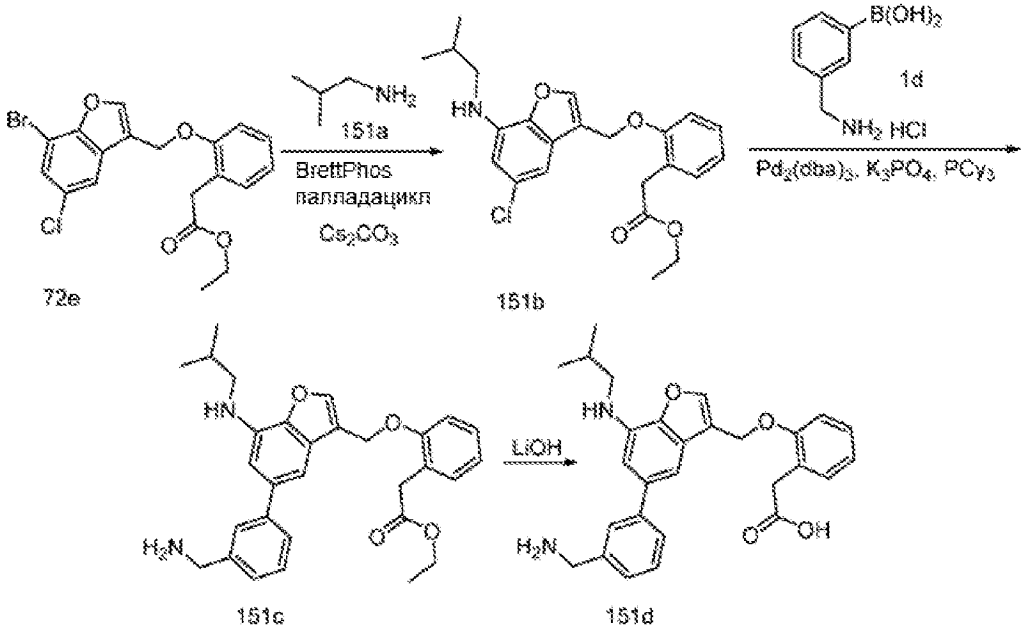
Соединение **150c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**150b**) (0,417 г, 1,075 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (504 мг, 2,69 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,075 мл, 4,30 ммоль), трициклогексилфосфин (241 мг, 0,860 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (394 мг, 0,43 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**150c**) (137 мг, выход 28%); МС (ИЭР+): 459,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**150d**)

Соединение **150d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**150c**) (137 мг, 0,299 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (28,6 мг, 1,195 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(этиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**150d**) (8 мг, выход 6%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,25-7,14 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,2 (М+1).

Схема 151



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**151d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**151b**)

Соединение **151b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2

г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя 2-метилпропан-1-амин (**151a**) (0,704 мл, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 60°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**151b**) (701 мг, выход 36%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,17 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,01 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,1 (M+1).

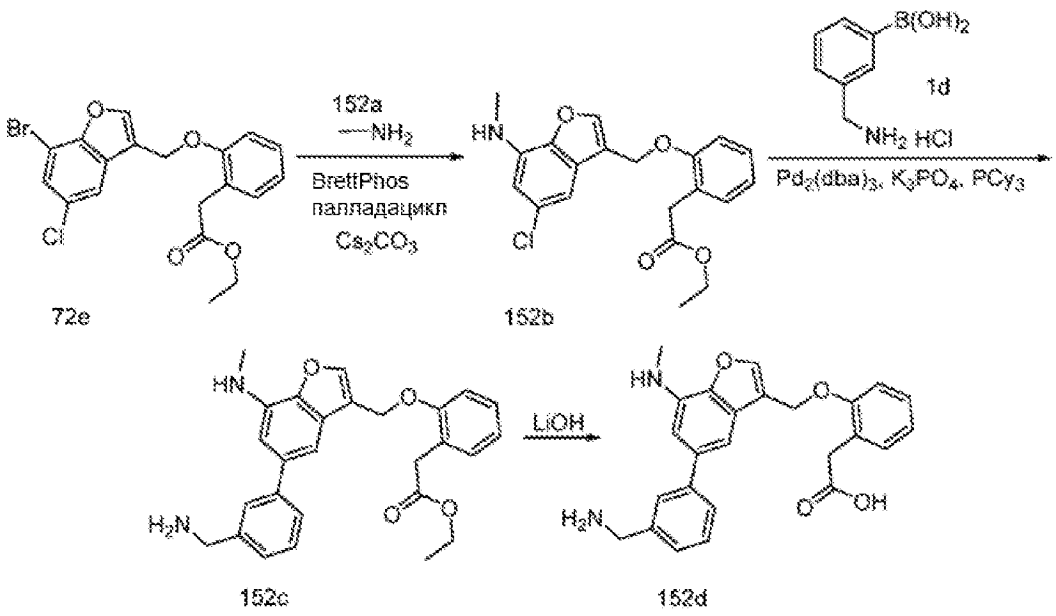
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**151c**)

Соединение **151c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**151b**) (0,701 г, 1,685 ммоль) в диоксане (24 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (790 мг, 4,21 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,685 мл, 6,74 ммоль), трициклогексилфосфин (378 мг, 1,348 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (617 мг, 0,674 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**151c**) (383 мг, выход 47%); МС (ИЭР+): 487,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**151d**)

Соединение **151d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**151c**) (383 мг, 0,787 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (75 мг, 3,15 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**151d**) (75 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,27 (тд, J=7,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,11 (к, J=5,2, 4,5 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,12 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,07-1,90 (м, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 459,3 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{30}N_2O_4$,1,5HCl,1,25H_2O: C, 62,77; H, 6,40; Cl, 9,93; N, 5,23; найдено: C, 62,65; H, 6,26; Cl, 10,14; N, 5,19.

Схема 152



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**152d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**152b**)

Соединение **152b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя метанамин (**152a**) (3,54 мл, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 60°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**152b**) (626 мг, выход 36%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,29-6,16 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,81 (д, J=4,9 Гц, 3H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 374,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**152c**)

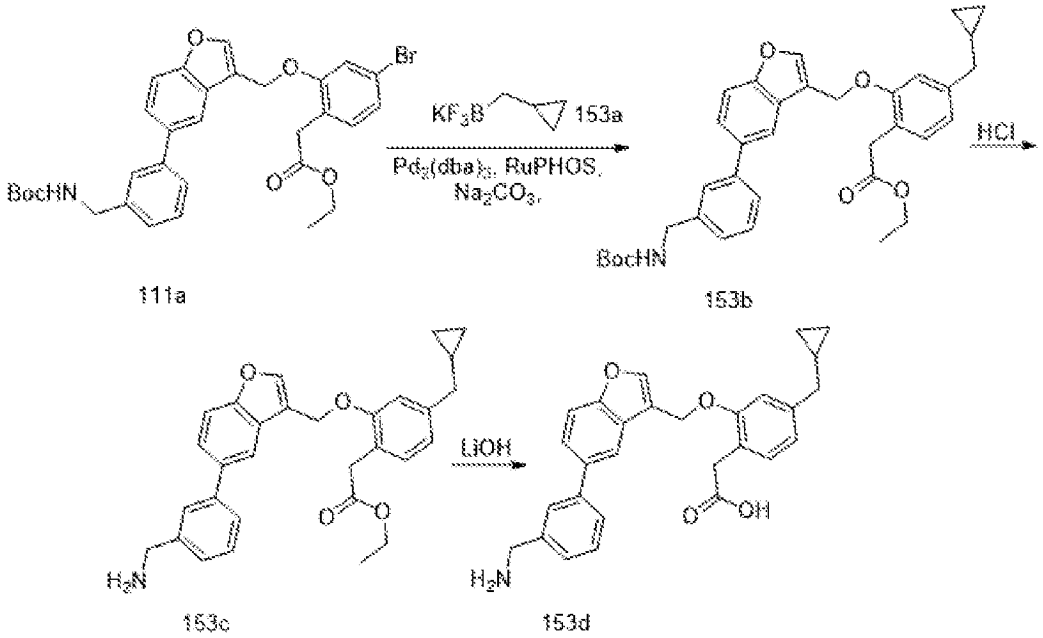
Соединение **152c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**152b**) (0,626 г, 1,675 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (785 мг, 4,19 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,675 мл, 6,70 ммоль), трициклогексилфосфин (376 мг, 1,340 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (613 мг, 0,670 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**152c**) (326 мг, выход 44%); МС

(ИЭР+): 445,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**152d**)

Соединение **152d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**152c**) (326 мг, 0,733 ммоль) в ТГФ (2 мл), метанол (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (70,3 мг, 2,93 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**152d**) (31 мг, выход 10%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 3H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,92 (с, 3H); МС (ИЭР+): 417,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{24}N_2O_4$,1,65HCl,1,75H_2O: C, 59,09; H, 5,78; Cl, 11,51; N, 5,51; найдено: C, 58,99; H, 5,58; Cl, 11,53; N, 5,43.

Схема 153



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (**153d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (**153b**)

Соединение **153b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-бром-2-((5-(3-(((*трет*-

бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111a**) (0,491 г, 0,826 ммоль) в толуоле (10 мл) и воде (1 мл), используя (циклопропилметил)трифторборат калия (**153a**) (0,201 г, 1,239 ммоль), карбонат натрия (0,35 г, 3,30 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,038 г, 0,041 ммоль), RuPHOS (0,039 г, 0,083 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетат (**153b**) (245 мг, выход 52%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 3H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,79 (дд, J=12,8, 7,7 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,20 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,03 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,60-2,44 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,04-0,90 (м, 1H), 0,49-0,39 (м, 2H), 0,26-0,14 (м, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (**153c**)

Соединение **153c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (**153b**) (254 мг, 0,446 ммоль), используя HCl (4M в диоксане) (0,557 мл, 2,229 ммоль) в EtOH (4 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетат (**153c**), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 470,30 (M+1).

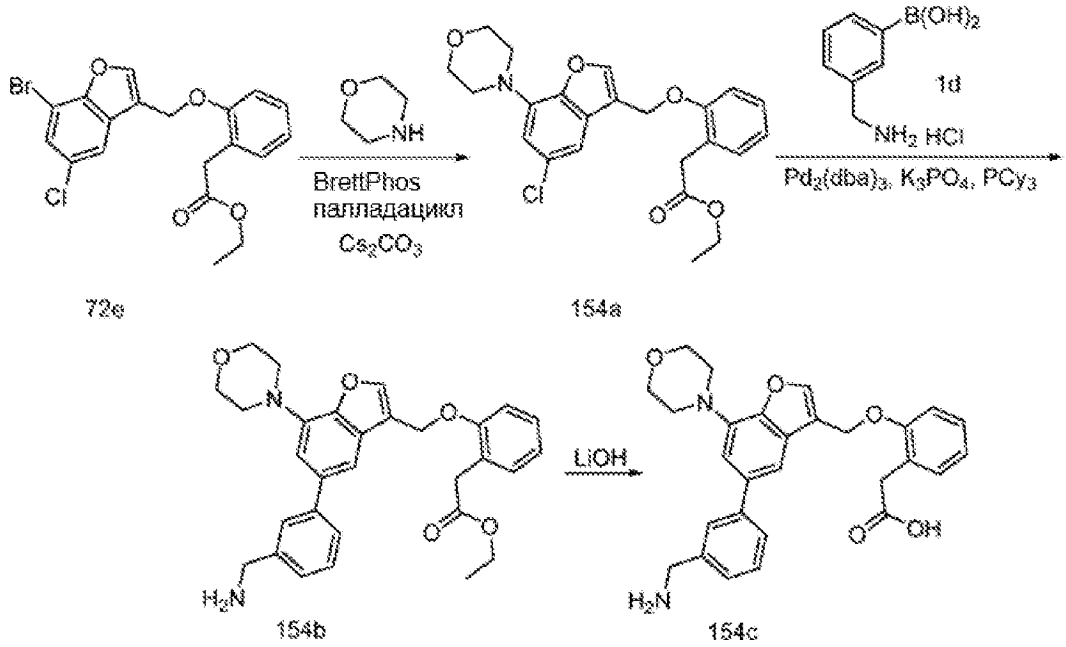
Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (**153d**)

Соединение **153d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)ацетата (**153c**) (со стадии-2 указанной выше) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (35,1 мг, 1,465 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(циклопропилметил)фенил)уксусной кислоты (**153d**) (32 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества;

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,27 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,71-7,63 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,84-6,78 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,52-2,47 (м, 2H), 1,05-0,90 (м, 1H), 0,54-0,38 (м, 2H), 0,23-0,13 (м, 2H); МС (ИЭР+): 442,3 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{27}NO_4$.HCl,1,25H_2O: C, 67,19; H, 6,14; Cl, 7,08; N, 2,80; найдено: C, 67,37 H,5,91; Cl,

6,87; N, 2,84.

Схема 154



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**154c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**154a**)

Соединение **154a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (1,8 г, 4,25 ммоль) в MeCN (3 мл), используя морфолин (0,550 мл, 6,37 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,169 г, 0,212 ммоль), карбонат цезия (4,15 г, 12,75 ммоль) и облучая при 110°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**154a**) (121 мг, выход 6,5%); МС (ИЭР+): 430,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**154b**)

Соединение **154b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**154a**)

(0,121 г, 0,281 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (132 мг, 0,704 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,281 мл, 1,126 ммоль), трициклогексилфосфин (63,1 мг, 0,225 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (103 мг, 0,113 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**154b**) (26 мг, выход 18%); МС

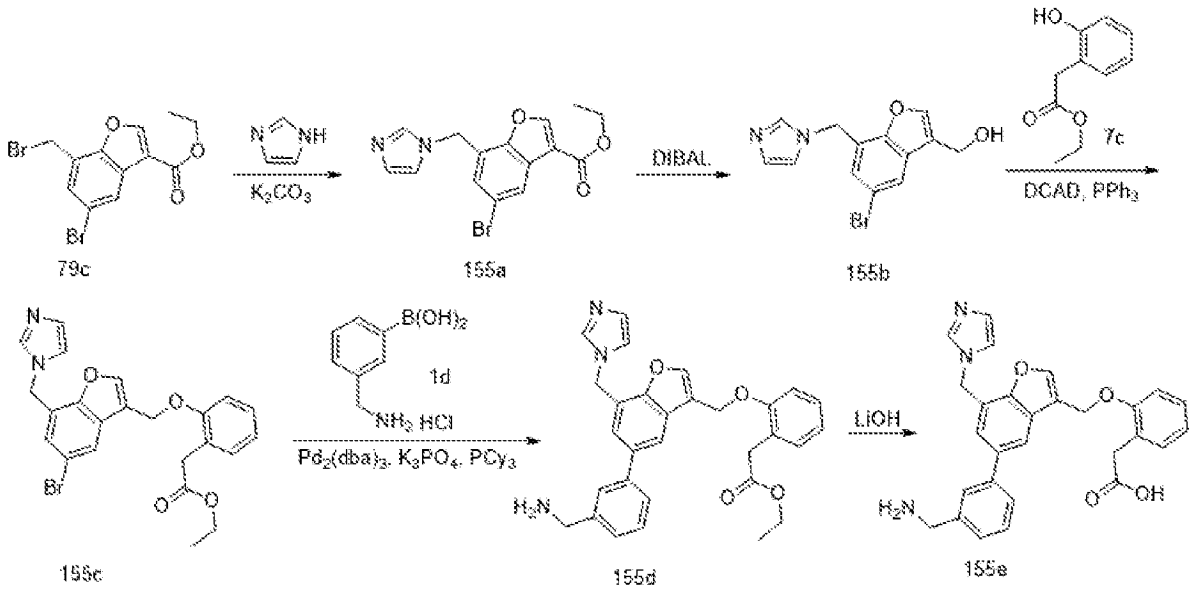
(ИЭР+): 501,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**154c**)

Соединение **154c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**154b**) (26 мг, 0,052 ммоль) в ТГФ (0,2 мл), метаноле (0,02 мл) и воде (0,02 мл), используя моногидрат гидроксида лития (4,98 мг, 0,208 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-морфолинобензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**154c**) (2,2 мг, выход 10%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,99 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 4,05-3,97 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,61-3,57 (м, 4H); МС (ИЭР+): 473,2 (M+1).

Схема 155



Получение 2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**155e**)

Стадия-1: Получение этил-7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-карбоксилата (**155a**)

Соединение **155a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 79, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,6 г, 1,657 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 1H-имидазол (0,338 г, 4,97 ммоль), карбонат калия (0,687 г, 4,97 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-

бромбензофуран-3-карбоксилат (**155a**) (0,53 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,90 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (т, J=1,3 Гц, 1H), 6,92 (т, J=1,1 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (+): 349,05 (M+1).

Стадия-2: Получение (7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**155b**)

Соединение **155b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-карбоксилата (**155a**) (0,53 г, 1,518 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,79 мл, 3,79 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метанол (**155b**) (0,3 г, выход 64%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=1,1 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,24 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 307,00 & 309,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**155c**)

Соединение **155c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метанола (**155b**) (300 мг, 0,977 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (90 мг, 0,345 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (194 мг, 1,074 ммоль), раствор DCAD (717 мг, 1,953 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**155c**) (250 мг, выход 55%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 469,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**155d**)

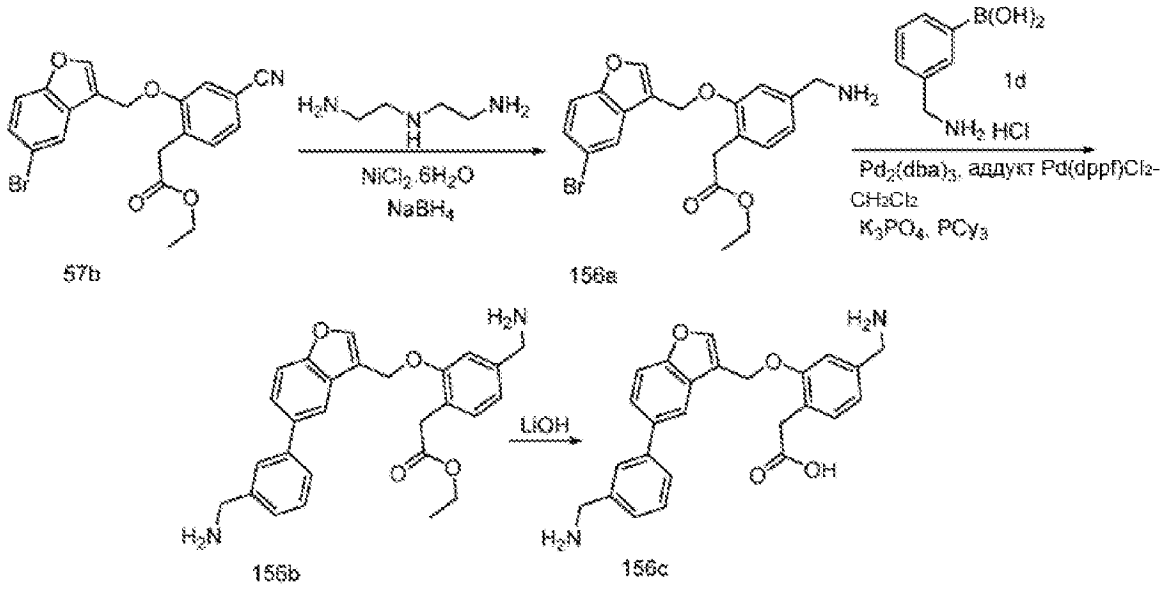
Соединение **155d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**155c**) (250 мг, 0,533 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (200 мг, 1,065 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,065 мл, 2,131 ммоль), трициклогексилфосфин (29,9 мг, 0,107 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,8 мг, 0,053 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**155d**) (100 мг, выход 38%); МС (ИЭР+): 496,25 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-

(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**155e**)

Соединение **155e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**155d**) (100 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (50,8 мг, 1,211 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая в течение 1,5 ч при 50 °C. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((7-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**155e**) (65 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,90 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,48 (с, 1H), 8,66 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,27 (тд, J=7,6, 7,0, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дт, J=8,2, 2,0 Гц, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,20-4,02 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 468,20 (M+1); МС (ИЭР-): 466,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{25}N_3O_4$,2HCl,3,25H2O: C, 56,15; H, 5,64; N, 7,02; найдено: C, 56,16; H, 5,66; N, 6,82.

Схема 156



Получение 2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**156c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**156a**)

Соединение **156a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 145, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-цианофенил)ацетата (**57b**) (1 г, 2,414 ммоль) в безводном метаноле (20 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (0,143 г, 0,604 ммоль), борогидрид натрия (0,274 г, 7,24 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,522 мл, 4,83 ммоль) и перемешивая в течение 1 ч. Полученный остаток

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 60%)] с получением этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**156a**)(0,25 г, выход 25%) в виде бледно-желтого воскообразного вещества; МС(+): 418,10 (М+1).

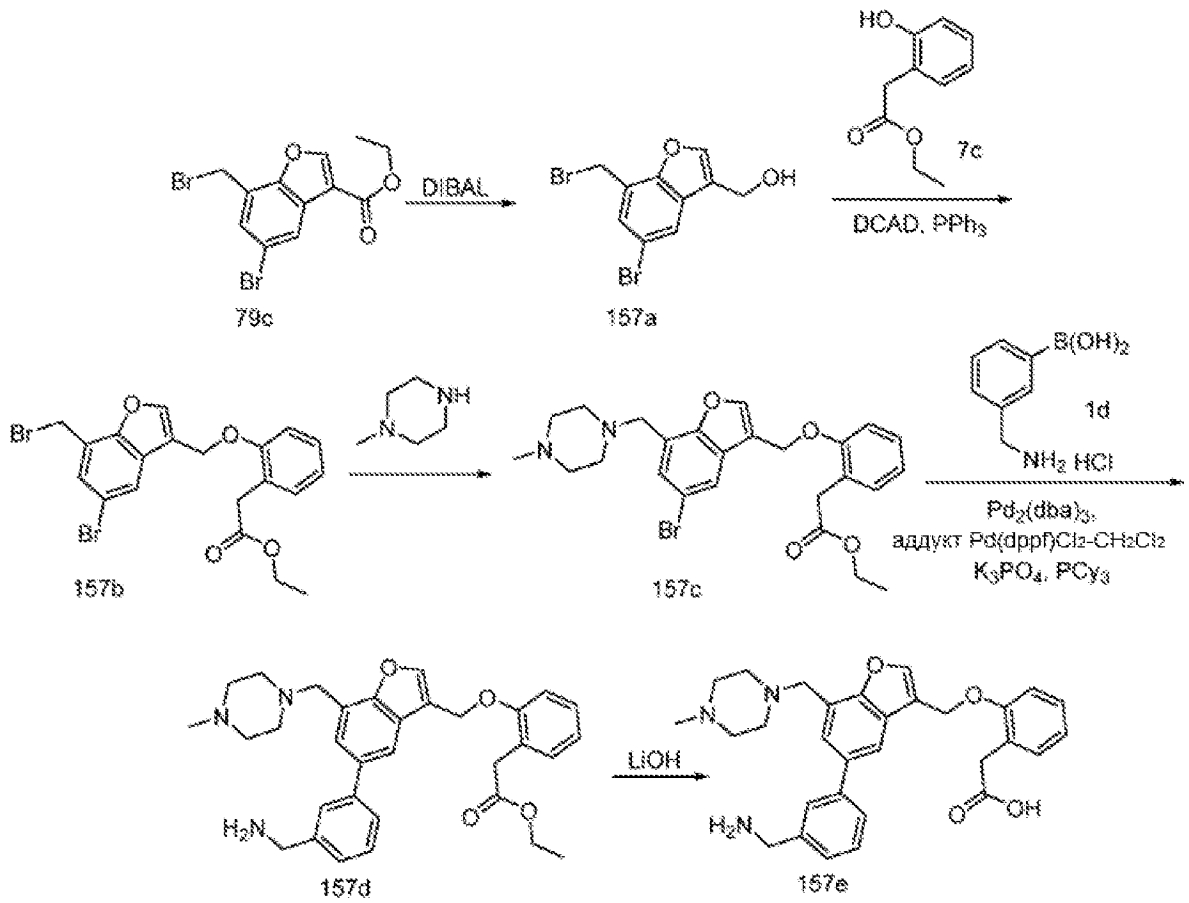
Стадия-2: Получение этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**156b**)

Соединение **156b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**156a**) (0,5 г, 1,195 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (448 мг, 2,391 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,391 мл, 4,78 ммоль), трициклогексилфосфин (67 мг, 0,239 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (109 мг, 0,120 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(98 мг, 0,120 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**156b**) (130 мг, выход 25%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 445,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**156c**)

Соединение **156c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**156b**) (120 мг, 0,270 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (68 мг, 1,62 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°С в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(4-(аминометил)-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**156c**) (90 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,61-8,36 (с, 5Н, D_2O обменивающийся), 8,22 (с, 1Н), 8,02 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,79-7,65 (м, 3Н), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 2Н), 7,23 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,02 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,54 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 417,20 (М+1); МС (ИЭР-): 415,10 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{24}N_2O_4$,2HCl,1,5H_2O: С, 58,15; Н, 5,66; Cl, 13,73; N, 5,42; найдено: С, 58,08; Н, 5,67; Cl, 13,96; N, 5,50.

Схема 157



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**157e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метанола (**157a**)

Соединение **157a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (500 мг, 1,381 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,45 мл, 3,45 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метанол (**157a**) (0,38 г, выход 86%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,25 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,60 (д, J=5,1 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 318,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**)

Соединение **157b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метанола (**157a**) (380 мг, 1,188 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (327 мг, 1,247 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (225 мг, 1,247 ммоль) раствор DCAD (458 мг, 1,247 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетат (**157b**) (300 мг, выход 52%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 502,95 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157c**)

Соединение **157c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**) (300 мг, 0,622 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 1-метилпиперазин (0,187 г, 1,867 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**157c**) (0,220 г, выход 71%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=7,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,48-2,20 (м, 8H), 2,14 (с, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 501,10 (M+1); МС (ИЭР-): 499,10 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157d**)

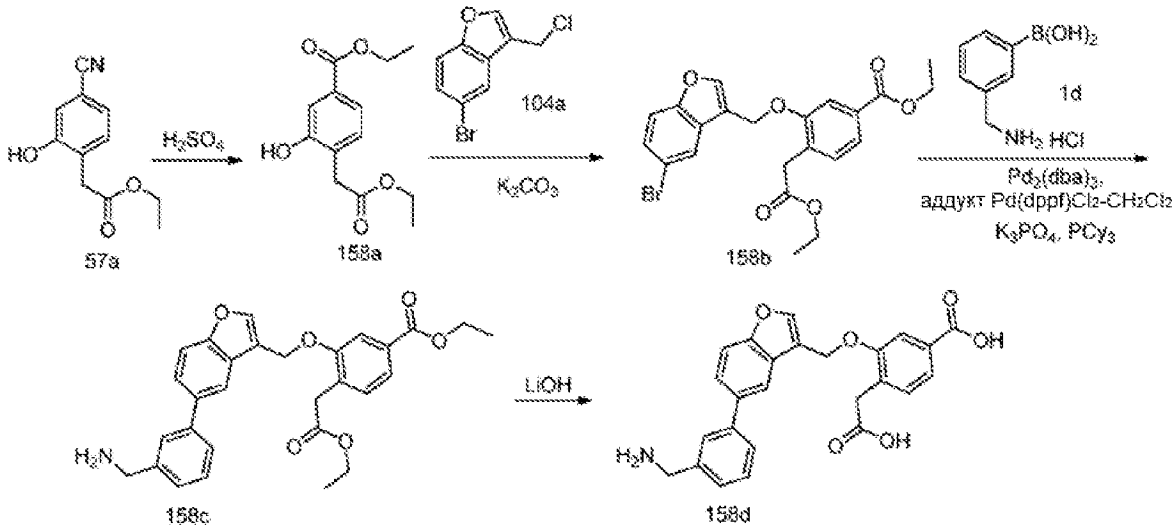
Соединение **157d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157c**) (220 мг, 0,439 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (164 мг, 0,878 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,878 мл, 1,755 ммоль), трициклогексилфосфин (24,61 мг, 0,088 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (40,2 мг, 0,044 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (35,8 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**157d**) (100 мг, выход 43%); МС (ИЭР+): 528,30 (M+1); 526,30 (M-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**157e**)

Соединение **157e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157d**) (100 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (47,7 мг, 1,137 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 1,5 ч при 50 °C. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**157e**) (80 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,85 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,61 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,6, 6,9, 1,6 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,72-3,59 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,55-3,25 (м, 4H), 2,93-2,64 (с, 3H); МС (ИЭР+): 500,30 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{33}N_3O_4$,3HCl,3,75H_2O: C, 53,26; H, 6,48; Cl, 15,72; N, 6,21; найдено: C, 53,28; H, 6,33; Cl, 15,93; N, 6,12.

Схема 158



Получение 3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**158d**)

Стадия-1: Получение этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-гидроксибензоата (**158a**)

К раствору этил-2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**57a**) (1 г, 4,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли конц. серную кислоту (2,60 мл, 48,7 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (240 мл), промывали водой (2×75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш- хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] с получением этил -4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-гидроксибензоата (**158a**) (0,58 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,97 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,28 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**158b**)

Соединение **158b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 1, из этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-гидроксибензоата (**158a**) (580 мг, 2,299 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 5-бром-3-(хлорметил)бензофуран (**104a**) (564 мг, 2,299 ммоль), K_2CO_3 (953 мг, 6,90 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч в

атмосфере Ar. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоат (**158b**) (600 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 483,00 (M+Na).

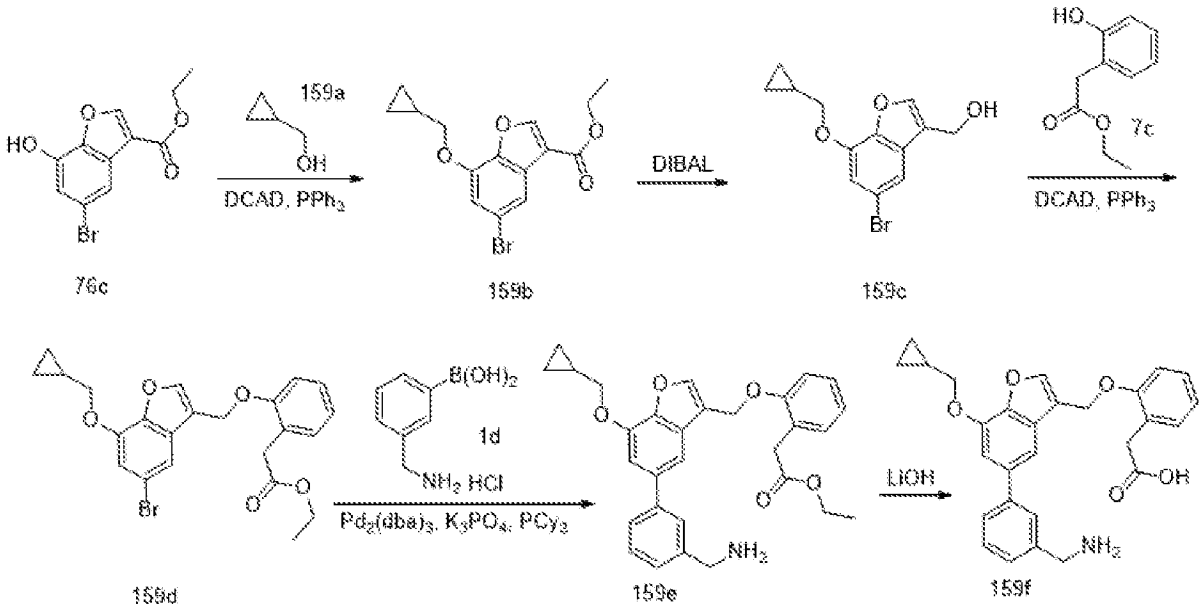
Стадия-3: Получение этил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**158c**)

Соединение **158c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-3-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**158b**) (0,5 г, 1,084 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (406 мг, 2,168 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,168 мл, 4,34 ммоль), трициклогексилфосфин (61 мг, 0,217 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (99 мг, 0,108 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (89 мг, 0,108 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоат (**158c**) (200 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,39 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 488,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**158d**)

Соединение **158d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**158c**) (200 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ/MeOH (6 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (103 мг, 2,461 ммоль) в воде (2 мл) и нагревая при 50°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 3-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**158d**) (120 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,79-7,63 (м, 4H), 7,59-7,39 (м, 3H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,15 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}NO_6$.HCl,2,5H_2O: C, 58,54; H, 5,31; Cl, 6,91; N, 2,73; найдено: C, 58,58; H, 5,21; Cl, 6,77; N, 2,74.

Схема 159



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**159f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**159b**)

Соединение **159b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (510 мг, 1,789 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (540 мг, 2,057 ммоль), циклопропилметанол (**159a**) (0,217 мл, 2,68 ммоль; CAS # 2516-33-8), DCAD (755 мг, 2,057 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-карбоксилат (**159b**) (404 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,06 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,42-1,20 (м, 4H), 0,67-0,54 (м, 2H), 0,40-0,34 (м, 2H); МС (ИЭР+): 339,10 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**159c**)

Соединение **159c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**159b**) (390 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (2,87 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (2,87 мл, 2,87 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метанол (**159c**) (0,224 г, выход 66%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,02 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,39-1,17 (м, 1H), 0,67-0,55 (м, 2H), 0,45-0,29 (м, 2H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**159d**)

Соединение **159d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**159c**) (210 мг, 0,707 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (213 мг, 0,813 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (140 мг, 0,777 ммоль), раствор DCAD (298 мг, 0,813 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**159d**) (231 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=9,7, 7,9, 1,4 Гц, 2H), 7,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,04 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,35-1,22 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,66-0,54 (м, 2H), 0,41-0,31 (м, 2H); МС (ИЭР+): 481,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**159e**)

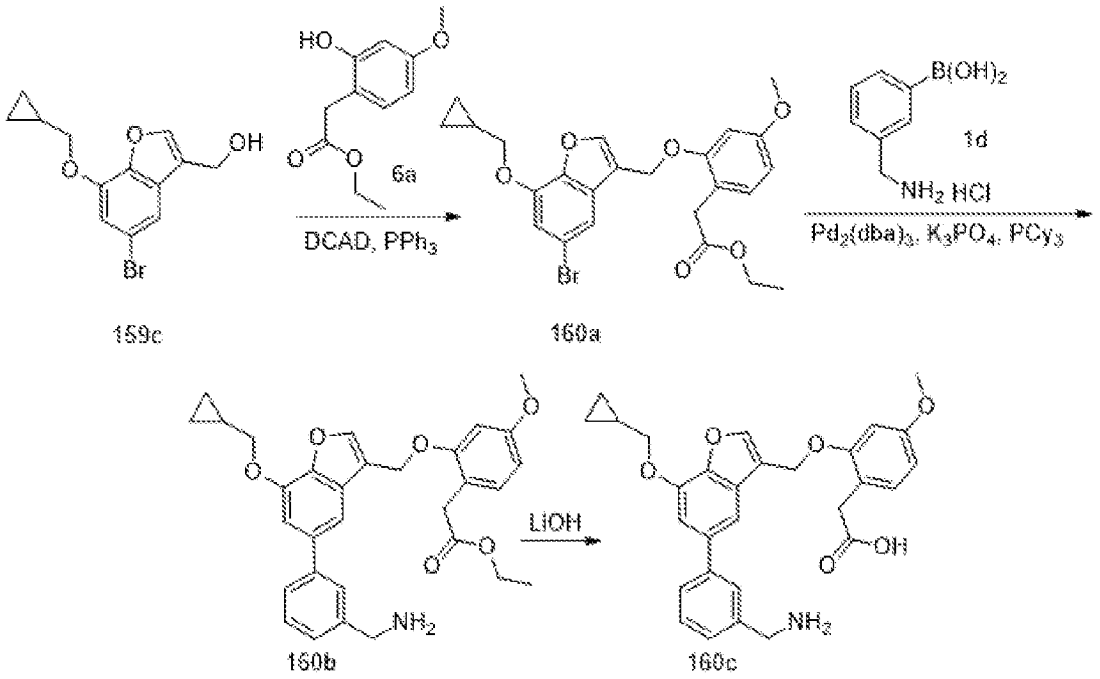
Соединение **159e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**159d**) (210 мг, 0,457 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (107 мг, 0,571 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,457 мл, 1,829 ммоль), трициклогексилфосфин (25,6 мг, 0,091 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,9 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**159e**) (72 мг, выход 32%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,43-7,13 (м, 6H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,86-3,70 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 1,41-1,26 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,66-0,58 (м, 2H), 0,44-0,35 (м, 2H); МС (ИЭР+): 486,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**159f**)

Соединение **159f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**159e**) (70 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) и ацетонитриле (0,45 мл), используя 1N водный раствор моногидрата гидроксида лития (0,432 мл, 0,432 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**159f**) (51 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,65-7,38 (м, 3H), 7,32-7,14 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,19-4,04 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 1,46-1,19 (м, 1H), 0,72-0,52 (м, 2H), 0,47-0,29 (м, 2H). МС (ИЭР+): 458,2 (M+1); (ИЭР-): 456,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{27}NO_5.H_2O.HCl$: C, 65,68; H, 5,91; Cl, 6,92; N, 2,74; найдено: C, 65,81; H, 5,85; Cl, 6,65; N, 2,83.

Схема 160



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**160c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**160a**)

Соединение **160a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**159c**) (300 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (305 мг, 1,161 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (233 мг, 1,111 ммоль), DCAD (426 мг, 1,161 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**160a**) (220 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=5,0, 3,3 Гц, 2H), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,04 (дд, J=7,1, 2,5 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,35-1,22 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,68-0,52 (м, 2H), 0,42-0,27 (м, 2H); МС (ИЭР+): 489,1 (M+1).

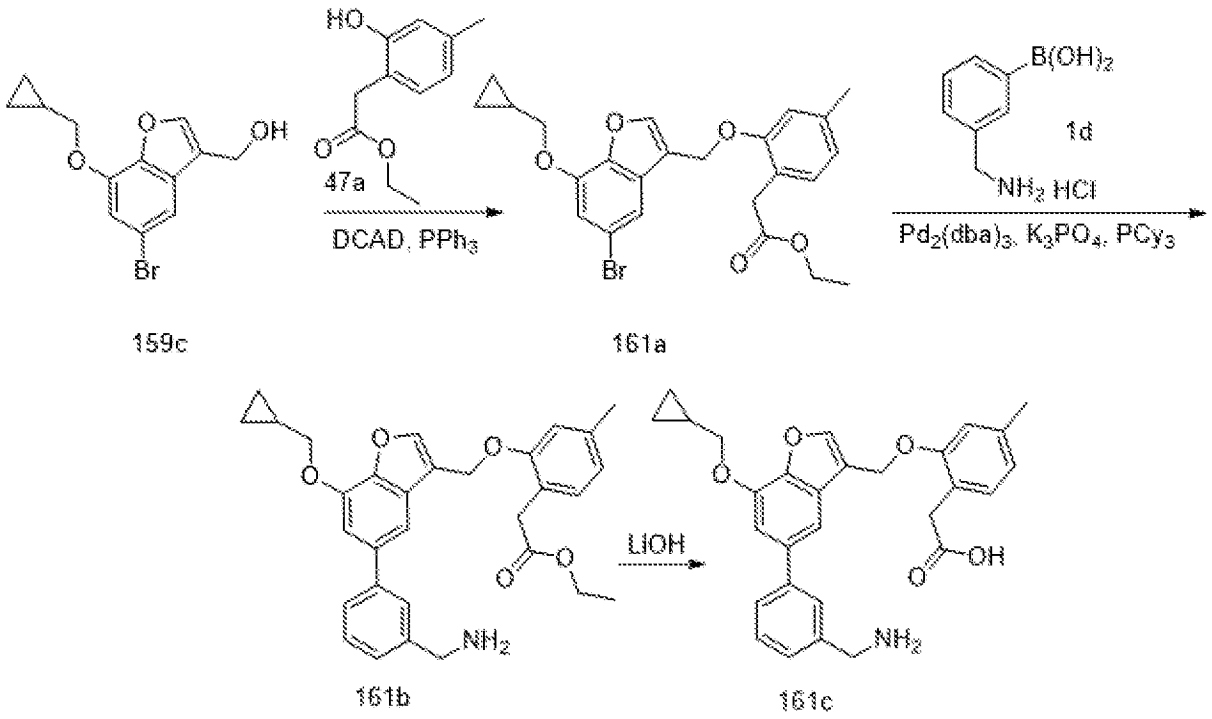
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**160b**)

Соединение **160b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**160a**) (210 мг, 0,429 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (101 мг, 0,536 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,429 мл, 1,717 ммоль), трициклогексилфосфин (24,07 мг, 0,086 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (39,3 мг, 0,043 ммоль) и нагревая при 105°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**160b**) (83 мг, выход 38%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,89-3,68 (м, 7H), 3,47 (с, 2H), 1,39-1,27 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,69-0,57 (м, 2H), 0,40 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 516,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**160c**)

Соединение **160c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**160b**) (81 мг, 0,157 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,471 мл, 0,471 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**160c**) (47 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,30 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,61-7,40 (м, 3H), 7,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,18-4,06 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 1,42-1,26 (м, 1H), 0,70-0,56 (м, 2H), 0,47-0,32 (м, 2H). МС (ИЭР+): 488,2 (M+1); (ИЭР-): 486,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}NO_6\,H_2O.HCl$: C, 64,26; H, 5,95; Cl, 6,54; N, 2,58; найдено: C, 64,35; H, 5,83; Cl, 6,75; N, 2,67.

Схема 161



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**161a**)

Соединение **161a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**159c**) (300 мг, 1,01 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (305 мг, 1,161 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (216 мг, 1,111 ммоль), раствор DCAD (426 мг, 1,161 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**161a**) (340 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,39 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,04 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,37-1,26 (м, 1H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,66-0,53 (м, 2H), 0,46-0,25 (м, 2H); МС (ИЭР+): 473,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**161b**)

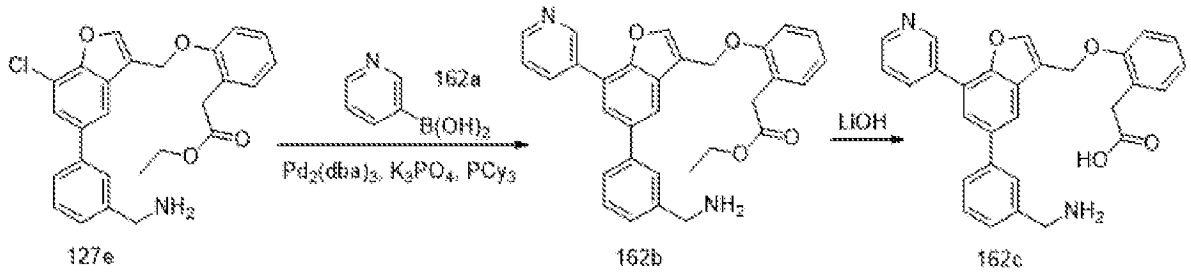
Соединение **161b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**161a**) (270 мг, 0,57 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (134 мг, 0,713 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,570 мл, 2,282 ммоль), трициклогексилфосфин (48,0 мг, 0,171 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (78 мг, 0,086 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**161b**) (185 мг, выход 65%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,88-3,66 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,40-1,29 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,72-0,54 (м, 2H), 0,39 (дт, J=6,1, 3,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 500,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**)

Соединение **161c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**161b**) (210 мг, 0,420 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и ацетонитриле (1,25 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (1,261 мл, 1,261 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилметокси)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**) (127 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,30 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 3H), 7,23 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,80-6,69 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,20-4,06 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,44-1,23 (м, 1H), 0,70-0,57 (м, 2H), 0,44-0,34 (м, 2H). МС (ИЭР+): 472,2 (M+1); (ИЭР-): 470,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}NO_5$,0,5H_2O.HCl: C, 67,37; H, 6,04; Cl, 6,86; N, 2,71; найдено: C, 67,25; H, 6,01; Cl, 7,05; N, 2,80.

Схема 162



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**162c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**162b**)

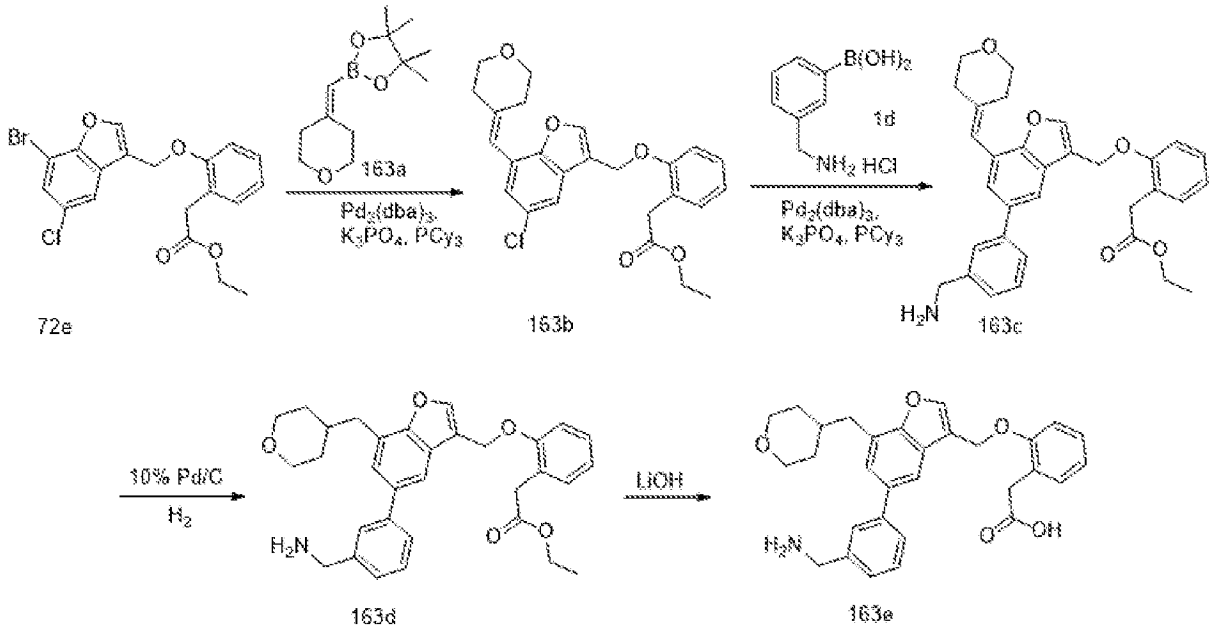
Соединение **162b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (200 мг, 0,445 ммоль), используя пиридин-3-илбороновую кислоту (**162a**) (60,1 мг, 0,489 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,445 мл, 1,778 ммоль), трициклогексилфосфин (24,93 мг, 0,089 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,7 мг, 0,044 ммоль) и

нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**162b**) (75 мг, выход 34%); МС (ИЭР+): 493,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**162c**)

Соединение **162c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**162b**) (70 мг, 0,142 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,426 мл, 0,426 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**162c**) (23 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,29 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 2H), 7,90 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 1H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,18 (м, 3H), 6,95 (тд, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,19-4,07 (м, 2H), 3,57 (с, 2H). МС (ИЭР+): 465,2 (М+1); (ИЭР-): 463,2 (М-1).

Схема 163



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**163e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163b**)

Соединение **163b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-8

Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (0,8 г, 1,888 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 2-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**163a**) (465 мг, 2,077 ммоль; CAS # 2304634-36-2), $Pd_2(dba)_3$ (173 мг, 0,189 ммоль), PCy_3 (106 мг, 0,378 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (1,888 мл, 7,55 ммоль) и нагревая при 80 °C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**163b**) (0,6 г, выход 72%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,35-7,10 (м, 4H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,64-3,51 (м, 4H), 2,40 (дт, J=17,9, 5,4 Гц, 4H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 463,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163c**)

Соединение **163c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163b**) (200 мг, 0,454 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (102 мг, 0,544 ммоль), 4 M раствор K_3PO_4 (0,454 мл, 1,814 ммоль), трициклогексилфосфин (25,4 мг, 0,091 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,5 мг, 0,045 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**163c**) (97 мг, выход 42%); МС (ИЭР+): 512,3 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163d**)

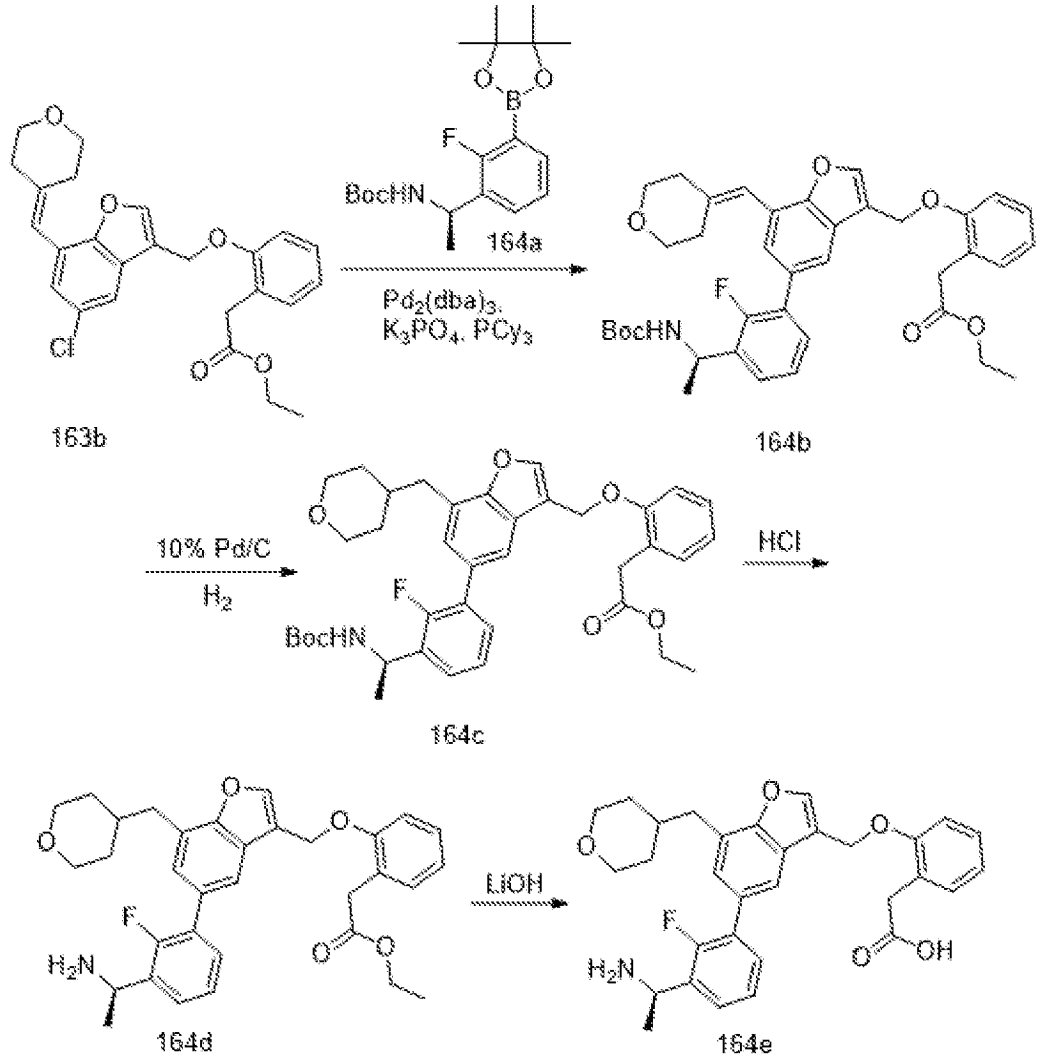
Соединение **163d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 83, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163c**) (95 мг, 0,186 ммоль) в EtOH (5 мл), используя 10% палладий на угле (20 мг) и атмосферу водорода в течение 4 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**163d**) (0,085 г, выход 89%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 514,3 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**163e**)

Соединение **163e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163d**) (80 мг, 0,156 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1N раствор гидрат гидроксида лития (0,467 мл, 0,467 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и

очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**163e**) (45 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, J=1,8 Гц, 2H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,58-7,40 (м, 3H), 7,32-7,17 (м, 3H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,90-3,74 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,25 (т, J=11,6 Гц, 2H), 2,87 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,29-1,69 (м, 1H), 1,53 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,40-1,17 (м, 2H); МС (ИЭР+): 486,2 (M+1); (ИЭР-): 484,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{31}NO_5.H_2O.HCl$: C, 66,72; H, 6,35; Cl, 6,56; N, 2,59; найдено: C, 66,94; H, 6,24; Cl, 6,45; N, 2,61.

Схема 164



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**164e**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164b**)

Соединение **164b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**163b**) (200 мг, 0,454 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (R)-*трет*-бутил-(1-(2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)карбамат (**164a**) (207 мг, 0,567 ммоль; CAS # 1646556-74-2), 4 М раствор K_3PO_4 (0,454 мл, 1,814 ммоль), трициклогексилфосфин (25,4 мг, 0,091 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,5 мг, 0,045 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**164b**) (225 мг, выход 77%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H), 7,34-7,15 (м, 5H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,06-4,87 (м, 1H), 3,78-3,51 (м, 8H), 2,45 (д, J=5,1 Гц, 4H), 1,42-1,29 (м, 12H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 544,20 (M-Boc+2); Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 8,608 [CH_3OH, 0,395].

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164c**)

Соединение **164c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 83, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((дигидро-2H-пиран-4(3H)-илиден)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164b**) (210 мг, 0,326 ммоль) в EtOH (5 мл), используя 10% палладий на угле (50 мг) в атмосфере водорода в течение 4 ч. Это дало после обработки (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**164c**) (0,201 г, выход 95%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 546,30 (M-Boc+2).

Стадия-3: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164d**)

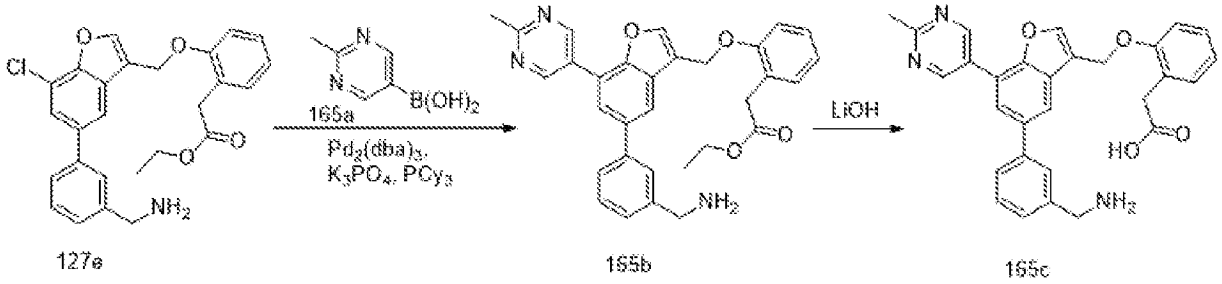
Соединение **164d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164c**) (190 мг, 0,294 ммоль), используя HCl (4M HCl в диоксане) (0,368 мл, 1,471 ммоль) в EtOH (3 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**164d**) (90 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 1H), 7,44-7,33 (м, 1H), 7,33-7,15 (м, 5H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,34 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,80 (д, J=3,7 Гц, 2H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,85 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,91 (с, 1H), 1,52 (д, J=12,9 Гц, 2H),

1,39-1,19 (м, 5H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 546,30 (M+1).

Стадия-4: Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**164e**)

Соединение **164e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**164d**) (80 мг, 0,147 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,440 мл, 0,440 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)-2-фторфенил)-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**164e**) (65 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31-7,16 (м, 3H), 6,98-6,87 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,71 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=10,9, 3,9 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,86 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,03-1,85 (м, 1H), 1,64-1,43 (м, 5H), 1,39-1,19 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -123,48; МС (ИЭР+): 518,2 (M+1); (ИЭР-): 516,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{32}FNO_5$,0,75H_2O,1,1HCl: C, 65,18; H, 6,11; Cl, 6,83; N, 2,45; найдено: C, 65,17; H, 6,2; Cl, 6,80; N, 2,53; Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 9,2 [CH_3OH, 0,5].

Схема 165



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**165c**)

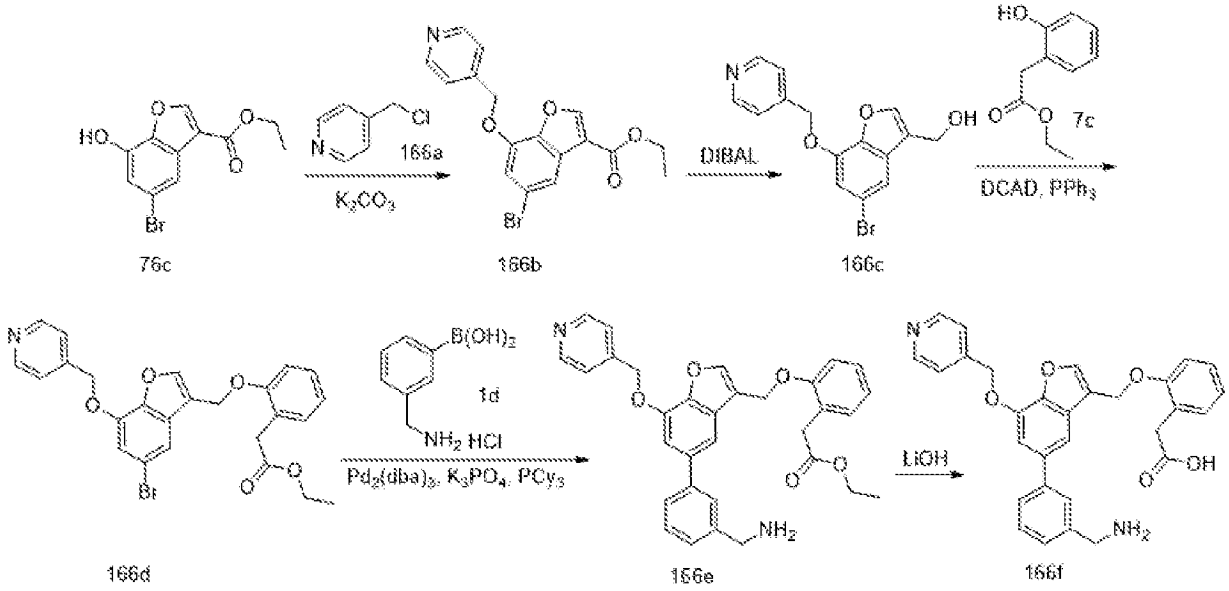
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**165b**)

Соединение **165b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (200 мг, 0,445 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (2-метилпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (**165a**) (67,4 мг, 0,489 ммоль; CAS # 1034924-06-5), 4 M раствор K_3PO_4 (0,454 мл, 1,778 ммоль), трициклогексилфосфин (24,93 мг, 0,089 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,7 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**165b**) (121 мг, выход 54%); МС (ИЭР+): 508,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**165c**)

Соединение **165c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**165b**) (125 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и ацетонитриле (0,75 мл), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,739 мл, 0,739 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-метилпиримидин-5-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**165c**) (37 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,22-7,08 (м, 3H), 6,88 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,73 (с, 3H); МС (ИЭР+): 480,2 (M+1); (ИЭР-): 478,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{25}N_3O_4$,1,5H_2O,1,65HCl: C, 61,46; H, 5,27; Cl, 10,32; N, 7,41; найдено: C, 61,18; H, 5,25; Cl, 10,14; N, 7,43.

Схема 166



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**166f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**166b**)

Соединение **166b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из HCl соль 4-(хлорметил)пиридина (**166a**) (288 мг, 1,754 ммоль), используя K_2CO_3 (727 мг, 5,26 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-карбоксилат (**166b**) (447 мг, выход 68%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^{1}H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (с, 1Н), 8,67-8,58 (м, 2Н), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 2Н), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 5,44 (с, 2Н), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 376,1 (М+1).

Стадия-2: Получение ((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**166c**)

Соединение **166c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**166b**) (420 мг, 1,116 ммоль) в ДХМ (1,86 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (2,79 мл, 2,79 ммоль) и перемешивая при 0°С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] ((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метанол (**166c**) (0,22 г, выход 59%); ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63-8,59 (м, 2Н), 7,94 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,54-7,45 (м, 3Н), 7,20 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 5,41 (с, 2Н), 5,23 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2Н); МС (ИЭР+): 334,0 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**166d**)

Соединение **166d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из ((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**166c**) (210 мг, 0,628 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (190 мг, 0,723 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (125 мг, 0,691 ммоль), раствор DCAD (265 мг, 0,723 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°С и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**166d**) (305 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66-8,57 (м, 2Н), 8,15 (с, 1Н), 7,52-7,44 (м, 3Н), 7,33-7,25 (м, 1Н), 7,25-7,16 (м, 3Н), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 5,23 (с, 2Н), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,56 (с, 2Н), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 496,1 (М+1).

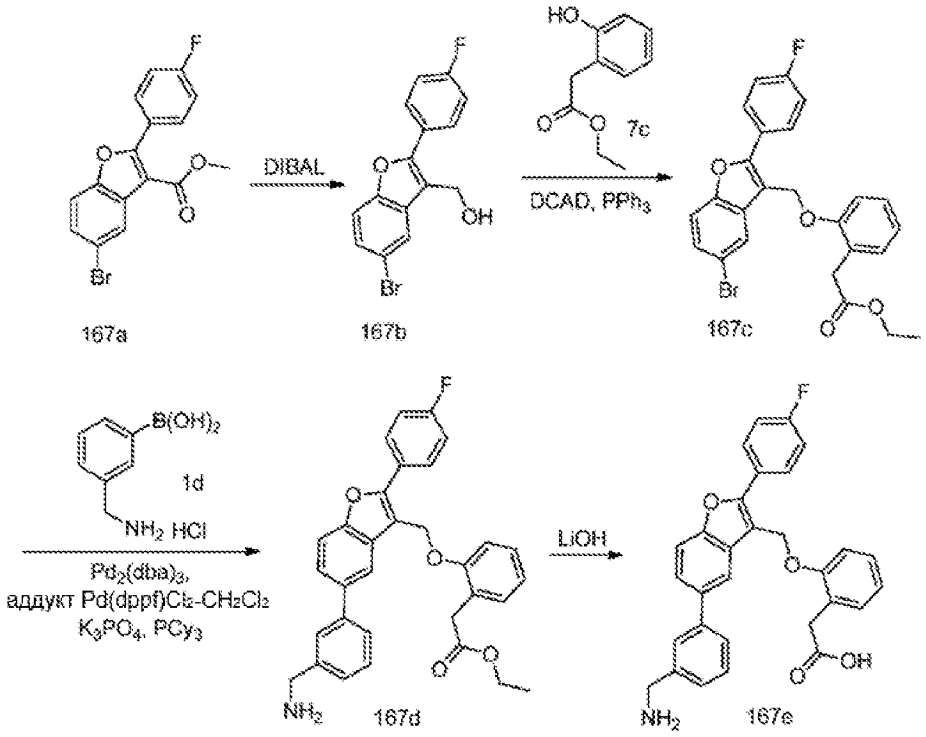
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**166e**)

Соединение **166e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**166d**) (280 мг, 0,564 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (132 мг, 0,705 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,564 мл, 2,256 ммоль), трициклогексилфосфин (31,6 мг, 0,113 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,7 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 95°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**166e**) (90 мг, выход 31%); МС (ИЭР+): 523,2 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**166f**)

Соединение **166f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**166e**) (87 мг, 0,166 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1N раствор гидрат гидроксида лития (0,499 мл, 0,499 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-4-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**166f**) (49 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,89-8,75 (м, 2H), 8,44 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,16 (с, 1H), 8,01-7,87 (м, 3H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,66 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 3H), 7,34-7,19 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1); (ИЭР-): 493,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{26}N_2O_5$,2,25H_2O,2HCl: C, 59,26; H, 5,39; Cl, 11,66; N, 4,61; найдено: C, 59,32; H, 5,26; Cl, 11,77; N, 4,65.

Схема 167



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**167e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метанола (**167b**)

Соединение **167b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-карбоксилата (**167a**) (1,5 г, 4,30 ммоль; CAS # 1333225-31-2) в ТГФ (40 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (10,74 мл, 10,74 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и

очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метанол (**167b**) (1,01 г, выход 73%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 5,43 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,73 (д, J=5,4 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -111,41.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**167c**)

Соединение **167c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метанола (**167b**) (450 мг, 1,401 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (404 мг, 1,541 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (278 мг, 1,541 ммоль), раствор DCAD (566 мг, 1,541 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**167c**) (537 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 6,96 (т, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,79 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -110,62; МС (ИЭР+): 505,0 и 507,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**167d**)

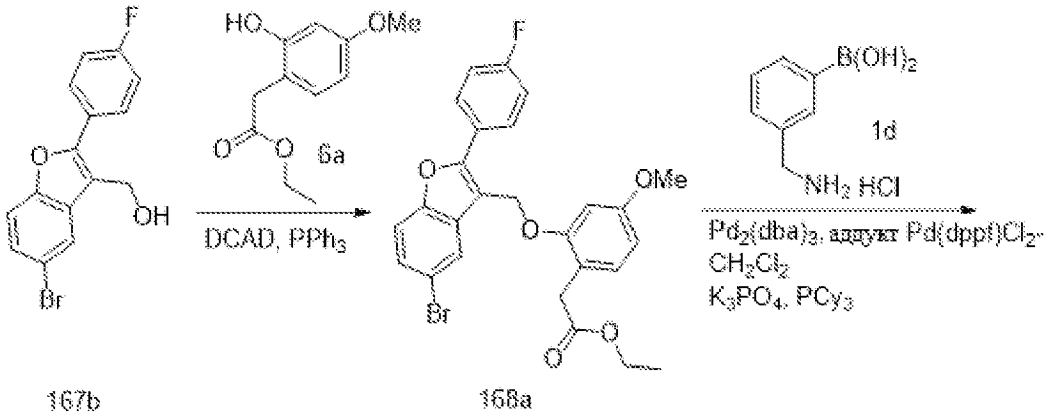
Соединение **167d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**167c**) (500 мг, 1,034 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (388 мг, 2,069 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,034 мл, 4,14 ммоль), трициклогексилфосфин (87 мг, 0,310 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (95 мг, 0,103 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (84 мг, 0,103 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**167d**) (268 мг, выход 51%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 510,2 (M+1); (ИЭР-): 508,2 (M-1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**167e**)

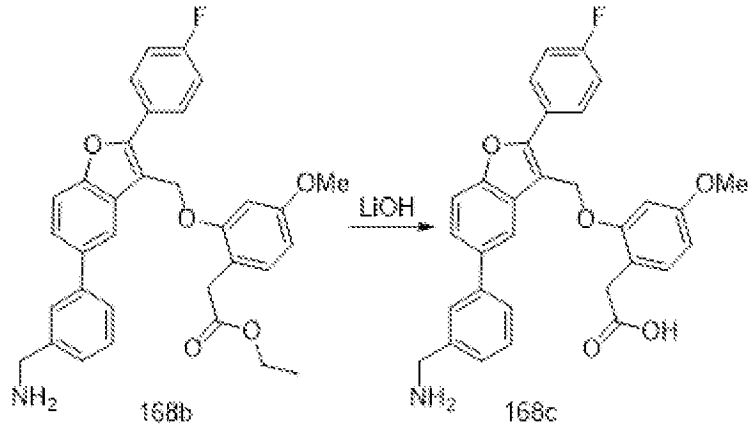
Соединение **167e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**167d**) (168 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (130 мг, 3,1 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1%

HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**167e**) (58 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,51 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,10 (д, J =1,7 Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 3H), 7,83-7,67 (м, 3H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,33-7,17 (м, 3H), 7,01-6,89 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,48 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -111,05; МС (ИЭР+): 482,1 (M+1); (ИЭР-): 480,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{24}FNO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 68,37; H, 4,97; Cl, 6,73; N, 2,66; найдено: C, 68,56; H, 4,84; Cl, 6,95; N, 2,73.

Схема 168



167b 168a



168b 168c

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**168c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**168a**)

Соединение **168a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метанола (**167b**) (450 мг, 1,401 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (404 мг, 1,541 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (324 мг, 1,541 ммоль) раствор DCAD (566 мг, 1,541 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**168a**) (394 мг, выход 55%) в виде белого твердого

вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90-7,83 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,84-3,70 (м, 5H), 3,40 (с, 2H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H).

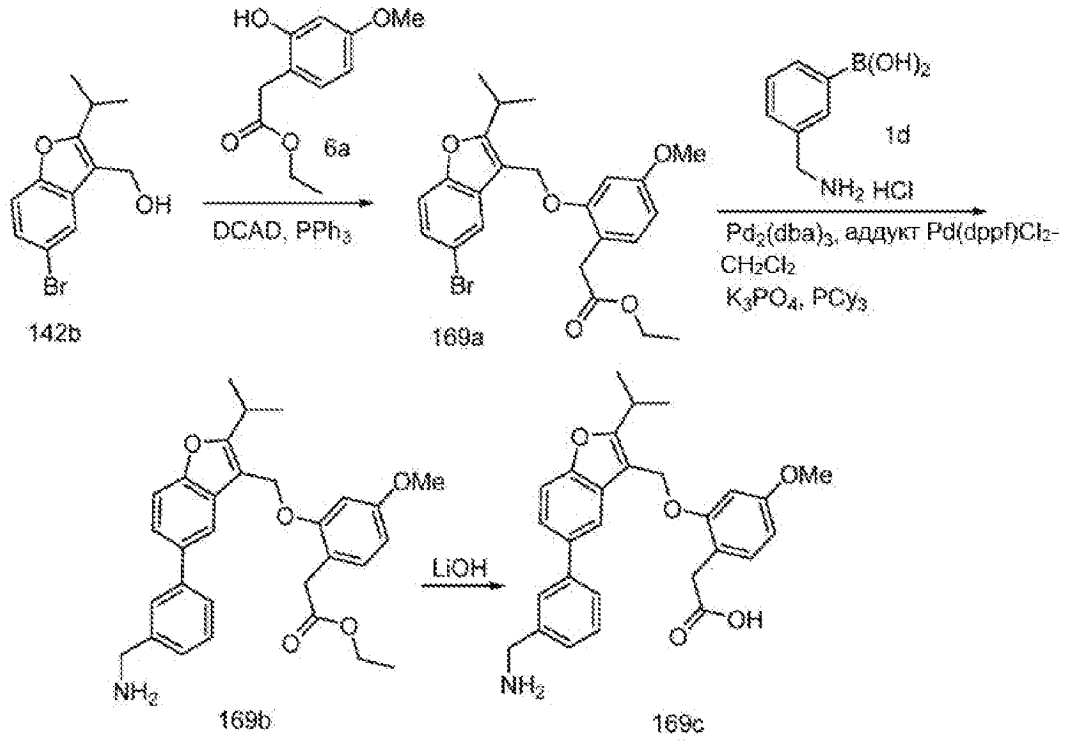
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**168b**)

Соединение **168b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**168a**) (390 мг, 0,760 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (285 мг, 1,519 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,760 мл, 3,04 ммоль), трициклогексилфосфин (63,9 мг, 0,228 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (69,6 мг, 0,076 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (62,0 мг, 0,076 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**168b**) (155 мг, выход 38%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 540,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**168c**)

Соединение **168c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**168b**) (155 мг, 0,287 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (96 мг, 2,279 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**168c**) (51 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,00 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,46 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 3H), 7,85-7,68 (м, 3H), 7,60-7,32 (м, 4H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,37 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -111,07; МС (ИЭР+): 512,2 (M+1); (ИЭР-) 510,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{26}FNO_5$.HCl: C, 67,94; H, 4,97; Cl, 6,47; N, 2,56; найдено: C, 68,00; H, 5,02; Cl, 6,52; N, 2,65.

Схема 169



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169a**)

Соединение **169a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанола (**142b**) (450 мг, 1,672 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (482 мг, 1,839 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (387 мг, 1,839 ммоль), раствор DCAD (675 мг, 1,839 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**169a**) (380 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 3H), 1,28 (д, J=6,9 Гц, 6H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169b**)

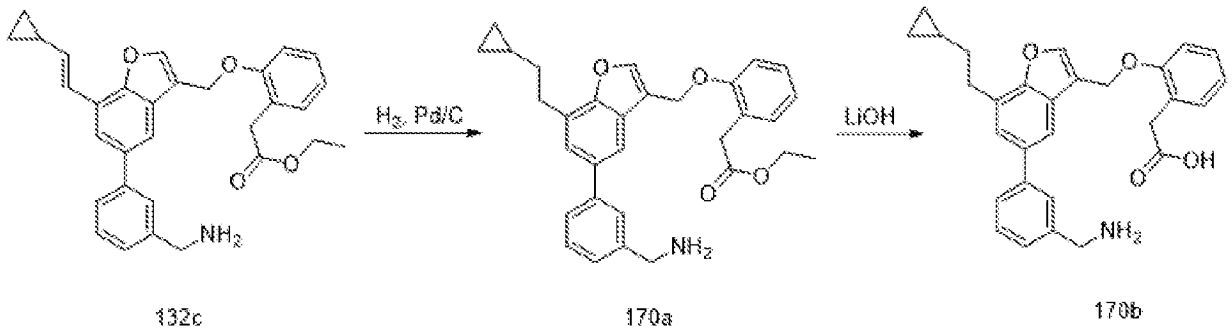
Соединение **169b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169a**) (380 мг, 0,824 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (309 мг, 1,647 ммоль), 4 М

раствор K_3PO_4 (0,824 мл, 3,29 ммоль), трициклогексилфосфин (69,3 мг, 0,247 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (75 мг, 0,082 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2-аддукт (67,3 мг, 0,082 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**169b**) (212 мг, выход 53%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 488,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**)

Соединение **169c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169b**) (212 мг, 0,435 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (104 мг, 2,471 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**) (129 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,49 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,57 (м, 2H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 1,30 (д, J=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) 460,2 (M+1) (ИЭР-) 458,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{29}NO_5$.HCl,0,75H_2O: C, 66,01; H, 6,23; Cl, 6,96; N, 2,75; найдено: C, 65,95; H, 5,94; Cl, 7,01; N, 2,83.

Схема 170



132c 170a 170b

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**170b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**170a**)

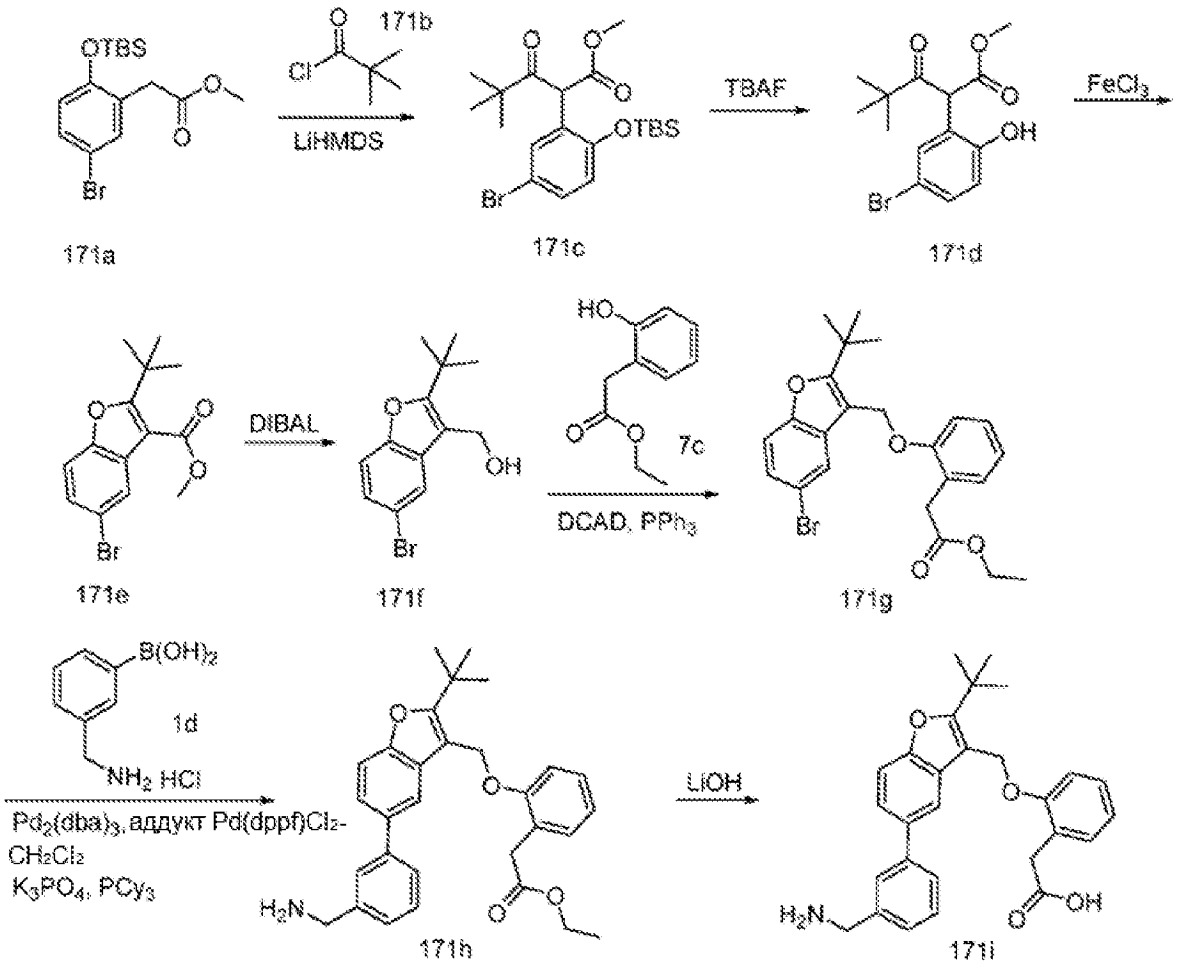
Соединение **170a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 83, из (E)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилвинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**132c**) (235 мг, 0,488 ммоль) в EtOAc (70 мл), используя палладий на угле (78 мг, 0,073 ммоль) и перемешивая в

течение ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш -хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**170a**) (0,101 г, выход 43%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 484,2 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**170b**)

Соединение **170b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**170a**) (101 мг, 0,209 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (82 мг, 1,952 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-циклопропилэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**170b**) (28 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,56-7,39 (м, 3H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 1,73-1,57 (м, 2H), 0,85-0,68 (м, 1H), 0,47-0,37 (м, 2H), 0,13-0,01 (м, 2H); МС (ИЭР+) 456,2 (М+1); (ИЭР-) 454,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 66,52; H, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; найдено: C, 66,42; H, 5,59; Cl, 8,27; N, 3,15.

Схема 171



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**171i**)

Стадия-1: Получение метил-2-(5-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноата (**171c**)

К раствору метил-2-(5-бром-2-(*трет*-бутилдиметилсилилоху)фенил)ацетата (**171a**) (6 г, 16,70 ммоль; CAS#1333225-28-7) в ТГФ (50 мл) при -78°C добавляли LiHMDS (1N в ТГФ) (20,04 мл, 20,04 ммоль), перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением пивалоилхлорида (**171b**) (2,315 г, 19,20 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили HCl (1N), концентрировали в вакууме для удаления ТГФ и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением метил-2-(5-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноата (**171c**) (7,01 г, выход 95%) в виде прозрачного масла, которое превращалось в белое твердое вещество при стоянии при комн. темп. в течение нескольких часов; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,24 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,46 (с,

3H), 0,88 (с, 9H), 0,81 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), -0,00 (с, 3H).

Стадия-2: Получение метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноата (**171d**)

Соединение **171d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 3, из метил-2-(5-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноата (**171c**) (7 г, 15,79 ммоль), используя TBAF (19,73 мл, 19,73 ммоль)) в ТГФ (80 мл) и перемешивая при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноат (**171d**) (2,38 г, выход 46%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,89-6,75 (м, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,09 (с, 9H); МС (ИЭР+): 329,0 и 331,0 (M+1).

Стадия-3: Получение метил-5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-карбоксилата (**171e**)

К раствору метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-4,4-диметил-3-оксопентаноата (**171d**) (2,3 г, 6,99 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли хлорид железа (III) (0,189 г, 0,699 ммоль) при комн. темп. и перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением метил-5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-карбоксилата (**171e**) (1,7 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

Стадия-4: Получение (5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метанола (**171f**)

Соединение **171f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-карбоксилата (**171e**) (1,5 г, 4,82 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (12,05 мл, 12,05 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метанол (**171f**) (1,35 г, выход 99%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**171g**)

Соединение **171g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метанола (**171f**) (300 мг, 1,059 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (306 мг, 1,165 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (210 мг, 1,165 ммоль), раствор DCAD (428 мг, 1,165 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетат (**171g**) (390 мг, выход 83%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,8, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,00 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H).

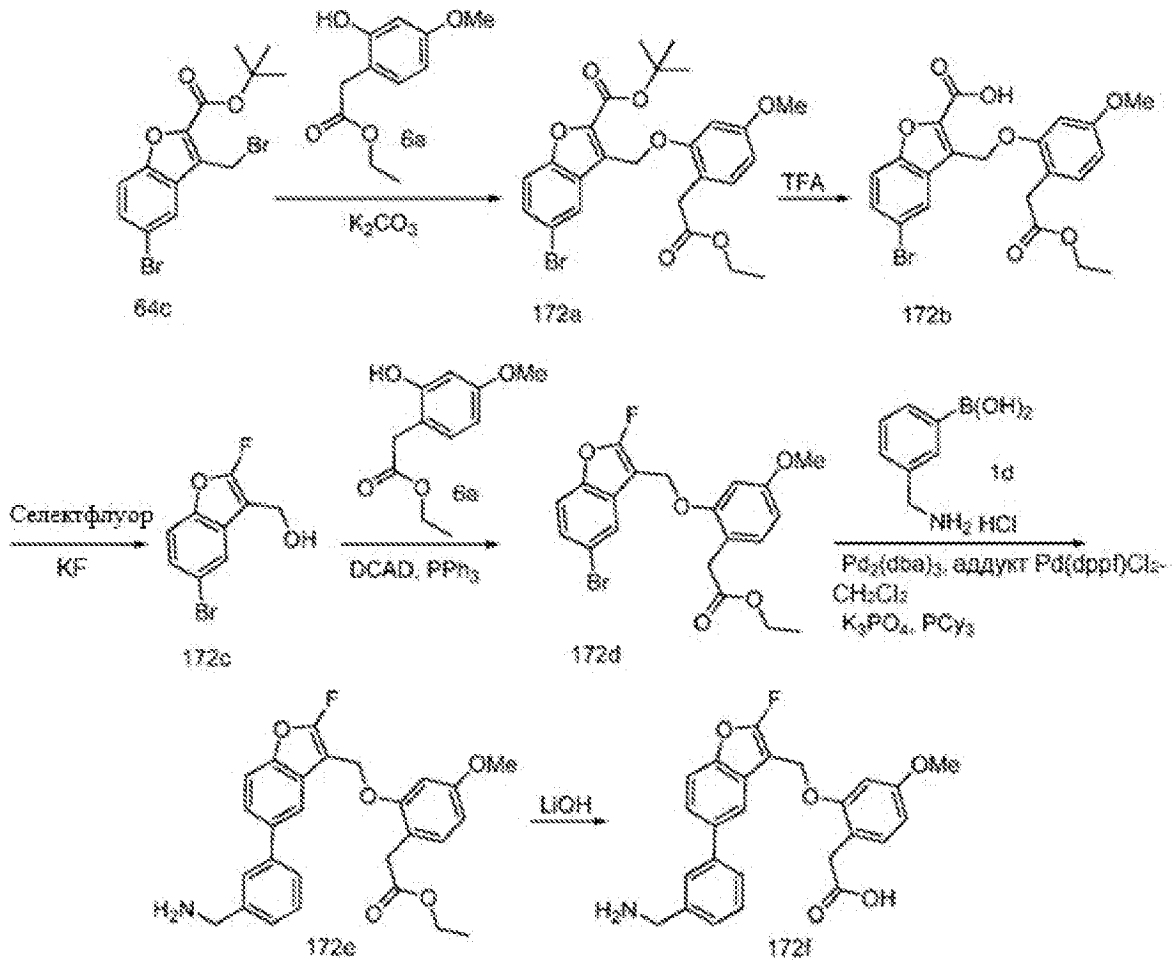
Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**171h**)

Соединение **171h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**171g**) (390 мг, 0,876 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (328 мг, 1,751 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,876 мл, 3,50 ммоль), трициклогексилфосфин (73,7 мг, 0,263 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (80 мг, 0,088 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (71,5 мг, 0,088 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**171h**) (152 мг, выход 37%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 472,3 (M+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**171i**)

Соединение **171i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**171h**) (152 мг, 0,322 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (110 мг, 2,63 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**171i**) (84 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,69-7,57 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 2H), 7,35-7,23 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,99-6,85 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,45 (с, 9H); МС (ИЭР+): 444,2 (M+1); (ИЭР-): 442,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{29}NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 68,77; H, 6,39; Cl, 7,25; N, 2,86; найдено: C, 68,81; H, 6,12; Cl, 7,26; N, 2,98.

Схема 172



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**172f**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**172a**)

Соединение **172a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из *трет*-бутил 5-бром-3-(бромметил)бензофуран-2-карбоксилата (**64c**) (1 г, 2,56 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (0,620 г, 2,95 ммоль), K_2CO_3 (0,709 г, 5,13 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилат (**172a**) (1,223 г, выход 92%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,56 (с, 9H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 542,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**172b**)

Соединение **172b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-9

Схемы 3, из *трет*-бутил 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоксилата (**172a**) (4 г, 7,70 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (2,373 мл, 30,8 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**172b**) (2 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,23 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,76-7,64 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение (5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метанола (**172c**)

К раствору 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**172b**) (2 г, 4,32 ммоль) в DCE/H_2O (30 мл, Соотношение: 2:1) добавляли Selectfluor (3,06 г, 8,63 ммоль), фторид калия (1,003 г, 17,27 ммоль) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение 15 ч при 70 °C. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали ДХМ (3x), и комбинированные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением (5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метанола (**172c**) (235 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 5,28 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J=4,9 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,15.

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**172d**)

Соединение **172d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метанола (**172c**) (230 мг, 0,939 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (271 мг, 1,032 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (217 мг, 1,032 ммоль), раствор DCAD (379 мг, 1,032 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**172d**) (202 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**172e**)

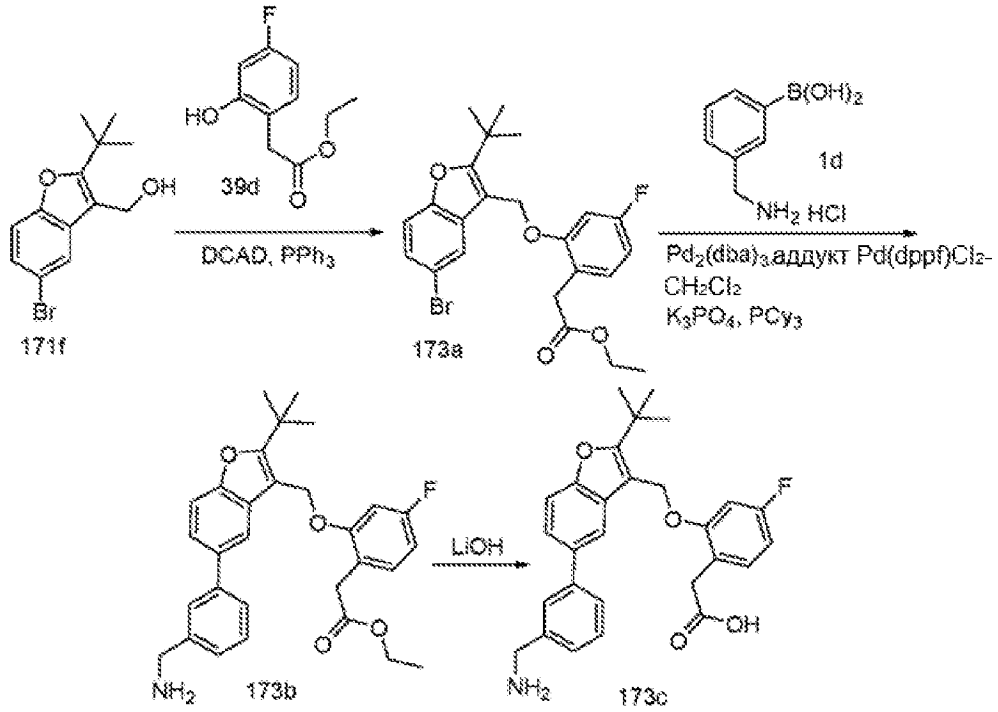
Соединение **172e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**172d**) (200 мг, 0,457 ммоль) в диоксане (15 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (171 мг, 0,915 ммоль), 4 М

раствор K_3PO_4 (0,457 мл, 1,830 ммоль), трициклогексилфосфин (38,5 мг, 0,137 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,9 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,4 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**172e**) (88 мг, выход 42%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 464,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**172f**)

Соединение **172f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**172e**) (88 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (57,6 мг, 1,372 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**172f**) (4 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,31 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,66 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,56-6,47 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,04; МС (ИЭР+): 436,1 (M+1); (ИЭР-): 434,2 (M-1).

Схема 173



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**173c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**173a**)

Соединение **173a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метанола (**171f**) (230 мг, 0,939 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (271 мг, 1,032 ммоль), этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**39d**) (217 мг, 1,032 ммоль), раствор DCAD (379 мг, 1,032 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (**173a**) (202 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 6,77 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,81 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 1,42 (с, 9H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,65.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**173b**)

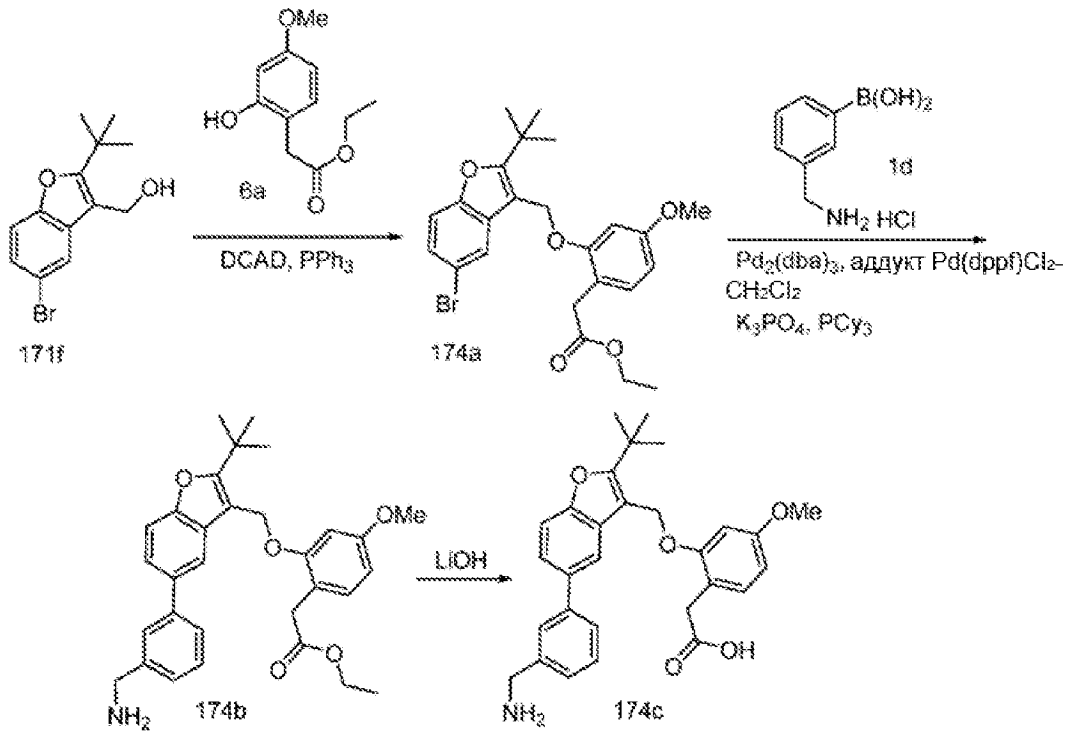
Соединение **173b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**173a**) (460 мг, 0,993 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (372 мг, 1,986 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,993 мл, 3,97 ммоль), трициклогексилфосфин (84 мг, 0,298 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (91 мг, 0,099 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (81 мг, 0,099 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (**173b**) (212 мг, выход 44%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 490,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**173c**)

Соединение **173c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**173b**) (212 мг, 0,433 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (125 мг, 2,98 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**173c**) (84 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (с, 2H, D_2O обменивающийся),

7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,27-7,16 (м, 2H), 6,76 (тд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,45 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,00; МС (ИЭР+): 462,2 (M+1), (ИЭР-): 460,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{28}FNO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 65,75; H, 6,01; Cl, 6,93; N, 2,74; найдено: C, 65,71; H, 5,97; Cl, 7,21; N, 2,86.

Схема 174



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**174c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**174a**)

Соединение **174a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(трет-бутил)бензофуран-3-ил)метанола (**171f**) (350 мг, 1,236 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (357 мг, 1,360 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (286 мг, 1,360 ммоль), раствор DCAD (499 мг, 1,360 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**174a**) (235 мг, выход 40%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,85-3,76 (м, 5H), 3,41 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H).

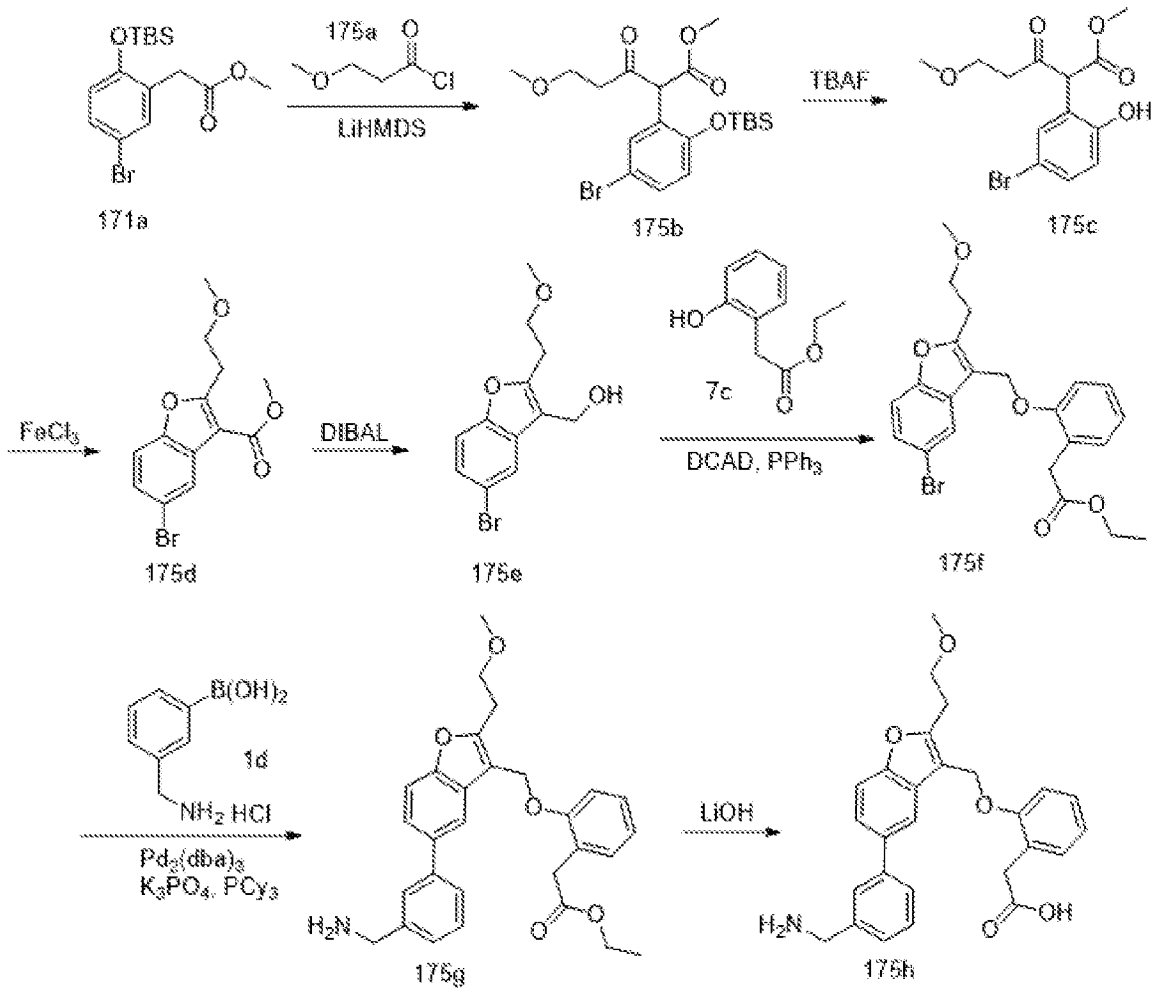
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**174b**)

Соединение **174b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(трет-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**174a**) (230 мг, 0,484 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (181 мг, 0,968 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,484 мл, 1,935 ммоль), трициклогексилфосфин (40,7 мг, 0,145 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44,3 мг, 0,048 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,5 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**174b**) (121 мг, выход 50%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 502,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**174c**)

Соединение **174c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**174b**) (121 мг, 0,241 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (60,9 мг, 1,451 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**174c**) (50 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 2H, D2O обменивающийся), 7,99 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС (ИЭР+): 474,2 (М+1); (ИЭР-): 472,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{31}NO_5$.HCl,0,75H_2O: C, 66,53; H, 6,45; Cl, 6,77; N, 2,68; найдено: C, 66,42; H, 6,51; Cl, 7,11; N, 2,83.

Схема 175



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**175h**)

Стадия-1: Получение метил-2-(5-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-5-метокси-3-оксопентаноата (**175b**)

Соединение **175b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 171, из метил-2-(5-бром-2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**171a**) (8 г, 22,26 ммоль) в ТГФ (60 мл), используя LiHMDS (1N в ТГФ) (22,26 мл, 22,26 ммоль), 3-метоксипропаноилхлорид (**175a**) (2,73 г, 22,26 ммоль; CAS # 4244-59-1) в ТГФ (10 мл) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч с последующим перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил 2-(5-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-5-метокси-3-оксопентаноат (**175b**) (5,2 г, выход 52%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,25 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,21-2,02 (м, 2H), 0,72 (с, 9H), -0,01 (д, J=5,8 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-5-метокси-3-оксопентаноата (**175c**)

Соединение **175c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2

Схемы 3, из метил-2-(5-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-5-метокси-3-оксопентаноата (**175b**) (5,2 г, 11,67 ммоль), используя TBAF (14,59 мл, 14,59 ммоль)) в ТГФ (80 мл) и перемешивая при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-5-метокси-3-оксопентаноат (**175c**) (1,3 г, выход 34%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 353,0 и 355,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение метил-5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**175d**)

Соединение **175d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 171, из метил-2-(5-бром-2-гидроксифенил)-5-метокси-3-оксопентаноата (**175c**) (1,3 г, 3,93 ммоль) в DCE (20 мл), используя хлорид железа (III) (0,212 г, 0,785 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил-5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-карбоксилат (**175d**) (0,581 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,77 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,46 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H); МС (ИЭР+): 335,0 и 337,0 (M+Na).

Стадия-4: Получение (5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метанола (**175e**)

Соединение **175e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**175d**) (0,580 г, 1,852 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (4,63 мл, 4,63 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метанол (**175e**) (0,43 г, выход 81%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,63 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,05 (т, J=6,6 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 307,0 и 309,0 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**175f**)

Соединение **175f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метанола (**175e**) (210 мг, 0,736 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (212 мг, 0,810 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (146 мг, 0,81 ммоль), раствор DCAD (297 мг, 0,810 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**175f**) (210 мг, выход 64%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 469,10 (M+Na).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-

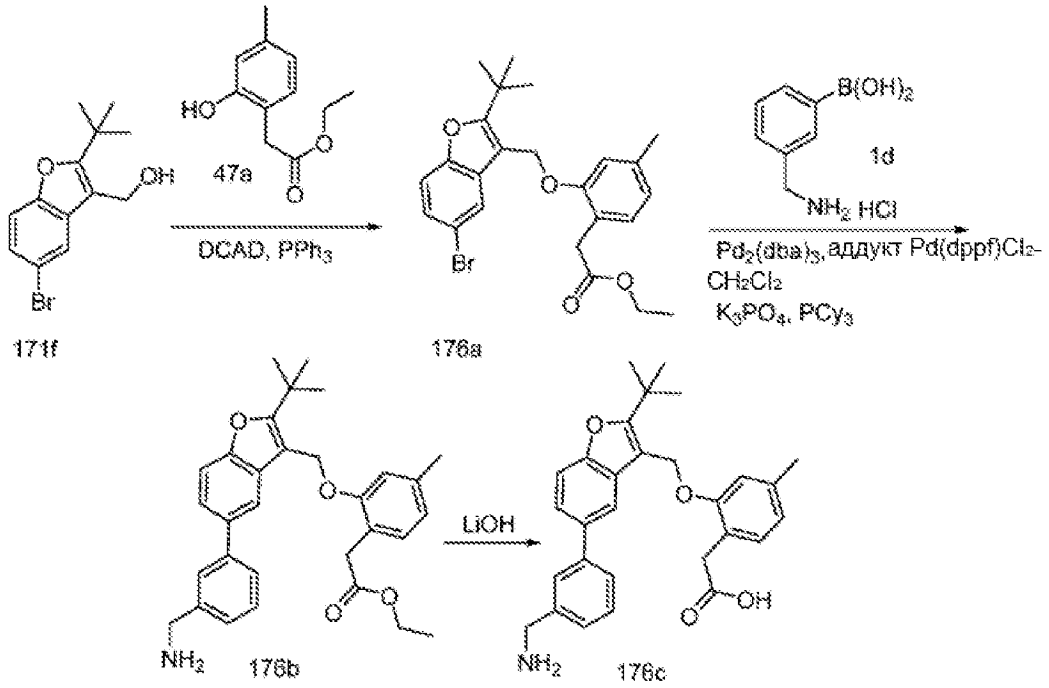
метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**175g**)

Соединение **175g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**175f**) (230 мг, 0,514 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (193 мг, 1,028 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,514 мл, 2,057 ммоль), трициклогексилфосфин (57,7 мг, 0,206 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (94 мг, 0,103 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**175g**) (122 мг, выход 50%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 474,2 (М+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**175h**)

Соединение **175h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**175g**) (122 мг, 0,258 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (64,7 мг, 1,543 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**175h**) (73 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,46 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,66 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, J=6,5 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 446,2 (М+1), (ИЭР-): 444,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_5$,1,1HCl,0,5H_2O: С, 65,56; Н, 5,93; Cl, 7,88; N, 2,83; найдено: С, 65,80; Н, 6,01; Cl, 7,78; N, 3,02.

Схема 176



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**176c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**176a**)

Соединение **176a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метанола (**171f**) (350 мг, 1,236 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (357 мг, 1,360 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (264 мг, 1,360 ммоль) раствор DCAD (499 мг, 1,360 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**176a**) (300 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,81 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР): 481,1 и 483,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**176b**)

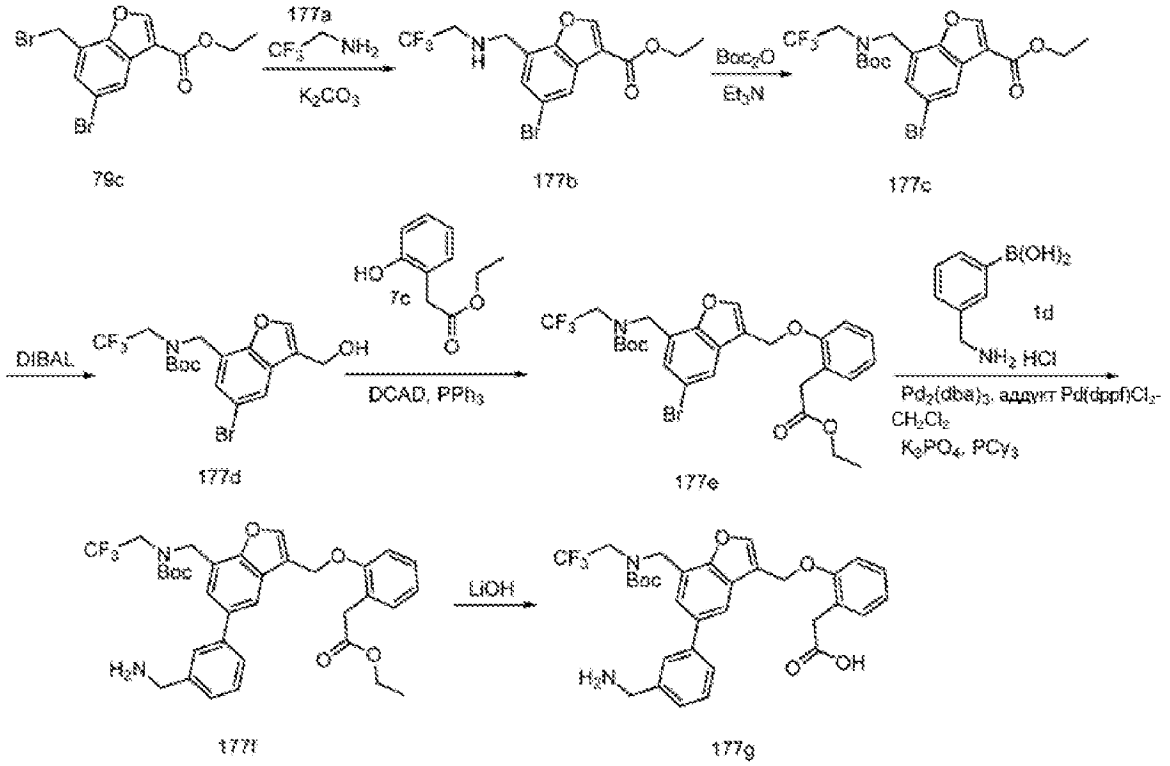
Соединение **176b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**176a**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (245 мг, 1,306 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,653 мл, 2,61 ммоль), трициклогексилфосфин (54,9 мг, 0,196 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (53,3 мг, 0,065 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**176b**) (110 мг, выход 35%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 486,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**176c**)

Соединение **176c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(*трет*-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**176b**) (110 мг, 0,227 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (82 мг, 1,959 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(трет-бутил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**176c**) (80 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,96 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,53-7,38 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,45 (с, 9H); МС (ИЭР+): 458,2 (M+1), (ИЭР-): 456,2 (M-1); Рассчитывали для $C_{29}H_{31}NO_4.HCl.H_2O$: C, 68,02; H, 6,69; Cl, 6,92; N, 2,74; найдено: C, 67,80; H, 6,85; Cl, 6,90; N, 2,82.

Схема 177



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**177g**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**177b**)

Соединение **177b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,5 г, 1,381 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 2,2,2-трифторэтанамин (**177a**) (0,410 г, 4,14 ммоль; CAS # 753-90-2), K_2CO_3 (0,573 г, 4,14 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-5-бром-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**177b**) (0,2 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,10 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,21-3,08 (м, 1H, D2O обменивающийся), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -70,33 (т, J=10,1 Гц); МС (ИЭР+): 380,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил) бензофуран-3-карбоксилата (**177c**)

Раствор этил-5-бром-7-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**177b**) (0,7 г, 1,841 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламином (0,513 мл, 3,68 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонатом (0,603 г, 2,76 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали на ледяной бане до комн. темп. и перемешивали в течение 15 ч. Смесь выливали в EtOAc, промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением этил-5-бром-7-((трет-бутоксикарбонил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**177c**) (0,58 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,30-4,08 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,11 (м, 6H); МС (ИЭР+): 502,05 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-((5-бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (**177d**)

Соединение **177d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**177c**) (0,58 г, 1,208 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,02 мл, 3,02 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] *трет*-бутил-((5-бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат (**177d**) (0,420 г, выход 79%) в виде светло-желтого масла; МС

(ИЭР+): 460,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**177e**)

Соединение **177e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из *трет*-бутил-((5-бром-3-(гидроксиметил)бензофуран-7-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (**177d**) (420 мг, 0,958 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (503 мг, 1,917 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (190 мг, 1,054 ммоль) раствор DCAD (704 мг, 1,917 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-7-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**177e**) (450 мг, выход 78%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 622,10 (M+Na); (ИЭР-): 598,10 (M-1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифтор этил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**177f**)

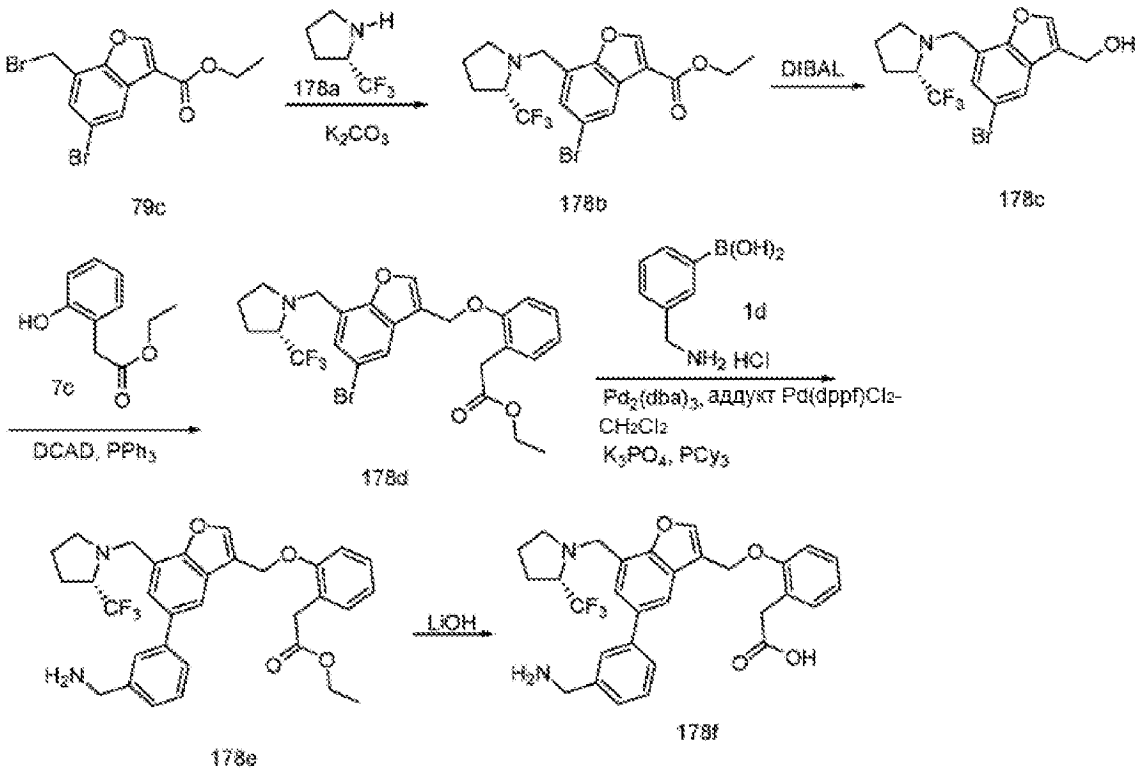
Соединение **177f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**177e**) (450 мг, 0,749 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (281 мг, 1,499 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,499 мл, 3,00 ммоль), трициклогексилфосфин (42 мг, 0,150 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (68,6 мг, 0,075 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (61,2 мг, 0,075 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**177f**) (260 мг, выход 55%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,28-4,10 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,48-1,18 (м, 9H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 627,30 (M+1); (ИЭР-): 625,20 (M-1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**177g**)

Соединение **177g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**177f**) (90 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (36,2 мг, 0,862 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после

обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**177g**) (45 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,34 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,31-4,12 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,48-1,17 (м, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -69,55; МС (ИЭР+): 599,25 (M+1); (ИЭР-): 597,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{32}H_{33}F_3N_2O_6$,1,05HCl,1,25H_2O: C, 58,29; H, 5,59; Cl, 5,64; N, 4,25;найдено: C, 58,48; H, 5,48; Cl, 5,85; N, 4,29.

Схема 178



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**178b**)

Соединение **178b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,6 г, 1,657 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя (S)-2-(трифторметил)пирролидин (**178a**) (0,692 г, 4,97 ммоль; CAS # 119580-41-5), K_2CO_3 (0,687 г, 4,97 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] (S)-этил-5-бром-7-

((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**178b**) (0,37 г, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,36 (кд, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 4,31-4,05 (м, 2H), 3,72-3,54 (м, 1H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,15-1,96 (м, 1H), 1,93-1,59 (м, 3H), 1,35 (тд, J=7,1, 2,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,91; МС (ИЭР+): 420,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-(5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**178c**)

Соединение **178c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из (S)-этил-5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**178b**) (0,37 г, 0,88 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (2,201 мл, 2,201 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (S)-(5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**178c**) (0,28 г, выход 84%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (с, 1H), 7,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,26-4,02 (м, 2H), 3,69-3,50 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,1 Гц, 1H), 2,45 (дд, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,90-1,61 (м, 3H); МС (ИЭР+): 378,05 (M+1).

Стадия-3: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран -3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**)

Соединение **178d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (S)-(5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**178c**) (280 мг, 0,74 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (388 мг, 1,481 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (147 мг, 0,814 ммоль) раствор DCAD (544 мг, 1,481 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**178d**) (230 мг, выход 58%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=7,8, 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,31-4,02 (м, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,62 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,88 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,15-1,95 (м, 1H), 1,92-1,61 (м, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178e**)

Соединение **178e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**) (230 мг, 0,426 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты

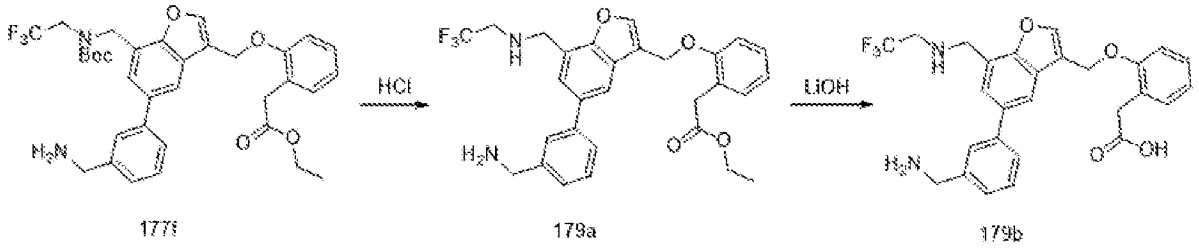
гидрохлорид (**1d**) (160 мг, 0,851 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,851 мл, 1,703 ммоль), трициклогексилфосфин (23,87 мг, 0,085 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (39,0 мг, 0,043 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2-аддукт (34,8 мг, 0,043 ммоль) и нагревая при 90°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**178e**) (72 мг, выход 30%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 567,20 (М+1); (ИЭР-): 565,10 (М-1).

Стадия-5: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**)

Соединение **178f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178e**)(70 мг, 0,124 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (31,1 мг, 0,741 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**)

(58 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,23-4,03 (м, 3H), 3,81-3,63 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,04-2,89 (м, 1H), 2,76-2,55 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 1H), 1,94-1,59 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -74,42; МС (ИЭР+): 539,20 (М+1); (ИЭР-): 537,20 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{29}F_3N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 55,65; H, 5,45; Cl, 10,95; N, 4,33; найдено: C, 55,49; H, 5,36; Cl, 11,28; N, 4,28; Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(-) 23,414 [CH_3OH, 0,205].

Схема 179



177f 179a 179b

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**)

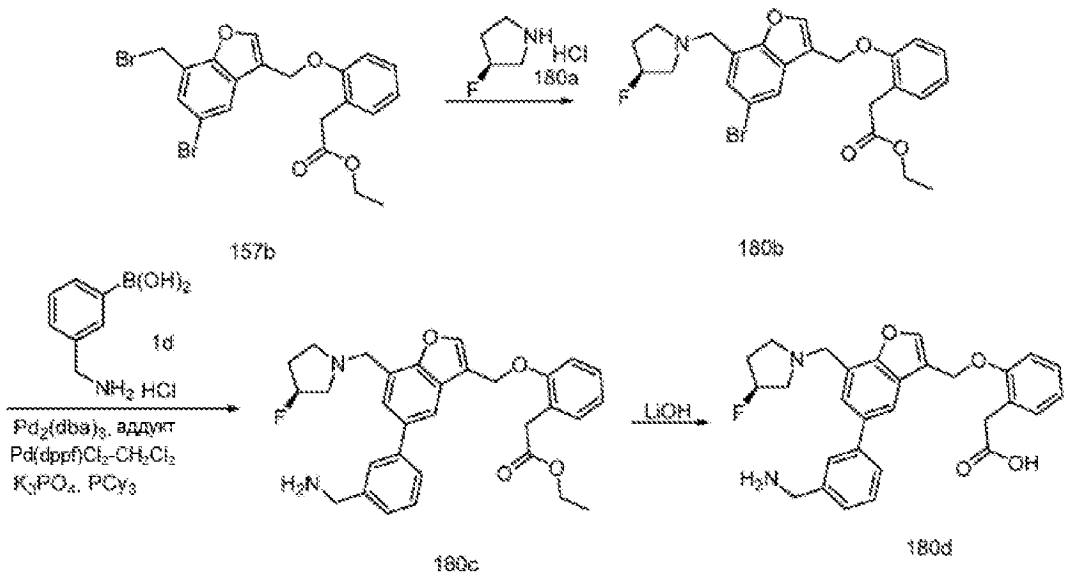
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**179a**)

Соединение **179a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**177f**) (170 мг, 0,271 ммоль) в EtOH (5 мл), используя HCl (4M HCl в диоксане) (0,678 мл, 2,71 ммоль) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 2 дней. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**179a**) (140 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 527,20 (М+1); (ИЭР-): 525,15 (М-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**)

Соединение **179b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**179a**) (140 мг, 0,266 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (66,9 мг, 1,595 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**) (90 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,21 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,14-4,07 (м, 2H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -67,23; МС (ИЭР+): 499,20 (М+1); МС (ИЭР-): 497,20 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{25}F_3N_2O_4$,2HCl,1,5H_2O: C, 54,19; H, 5,05; Cl, 11,85; N, 4,68; найдено: C, 54,09; H, 5,00; Cl, 11,76; N, 4,66.

Схема 180



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**180d**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил) метокси)фенил)ацетата (**180b**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**) (270 мг, 0,560 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (S)-3-фторпирролидина гидрохлорид (**180a**) (211 мг, 1,680 ммоль; CAS # 136725-53-6) и перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] с получением (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**180b**) (220 мг, выход 80%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 490,10 (М+1); МС (ИЭР-): 488,05 (М-1).

Стадия-2: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**180c**)

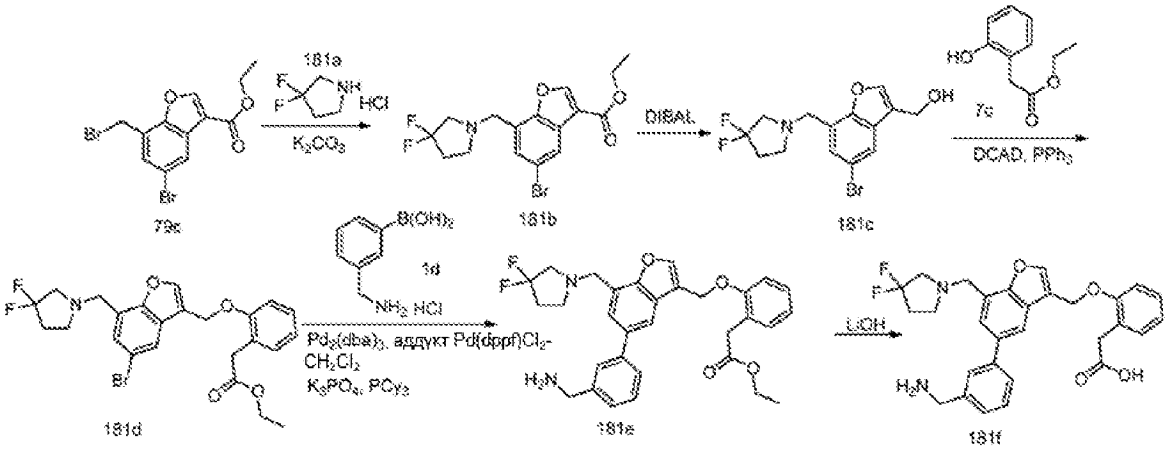
Соединение **180c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**180b**) (220 мг, 0,449 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (168 мг, 0,897 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,897 мл, 1,795 ммоль), трициклогексилфосфин (25,2 мг, 0,090 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,1 мг, 0,045 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2-аддукт (36,6 мг, 0,045 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**180c**) (90 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 517,20 (М+1).

Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-

ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**180d**)

Соединение **180d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**180c**) (90 мг, 0,174 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (21,93 мг, 0,523 м) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**180d**) (50 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,61-7,46 (м, 2H), 7,26 (м, 3H), 6,94 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,11 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,37 (м, 2H), 2,41-2,02 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -169,21 - -173,55 (м); МС (ИЭР+): 489,20 (M+1); МС (ИЭР-): 487,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}FN_2O_4$,2HCl,1,75H_2O: C, 58,74; H, 5,86; Cl, 11,96; N, 4,72; найдено: C, 58,64; H, 5,74; Cl, 12,28; N, 4,73.

Схема 181



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**181f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**181b**)

Соединение **181b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (0,6 г, 1,657 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (**181a**) (0,714 г, 4,97 ммоль; CAS # 163457-23-6), K_2CO_3 (0,687 г, 4,97 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**181b**) (0,46 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,85 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,93 (т, J=13,3

Гц, 2H), 2,74 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,25 (тт, J=14,9, 6,9 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -90,84; МС (ИЭР+): 388,10 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**181c**)

Соединение **181c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**181b**) (0,46 г, 1,185 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (2,96 мл, 2,96 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**181c**) (0,36 г, выход 88%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,91 (т, J=13,3 Гц, 2H), 2,73 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,25 (тт, J=15,0, 6,9 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -90,80; МС (ИЭР+): 346,10 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**181d**)

Соединение **181d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**181c**) (360 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (546 мг, 2,080 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (206 мг, 1,144 ммоль), DCAD (764 мг, 2,080 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**181d**) (300 мг, выход 57%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,97-3,84 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,92 (т, J=13,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,25 (тт, J=14,9, 6,9 Гц, 2H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 508,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**181e**)

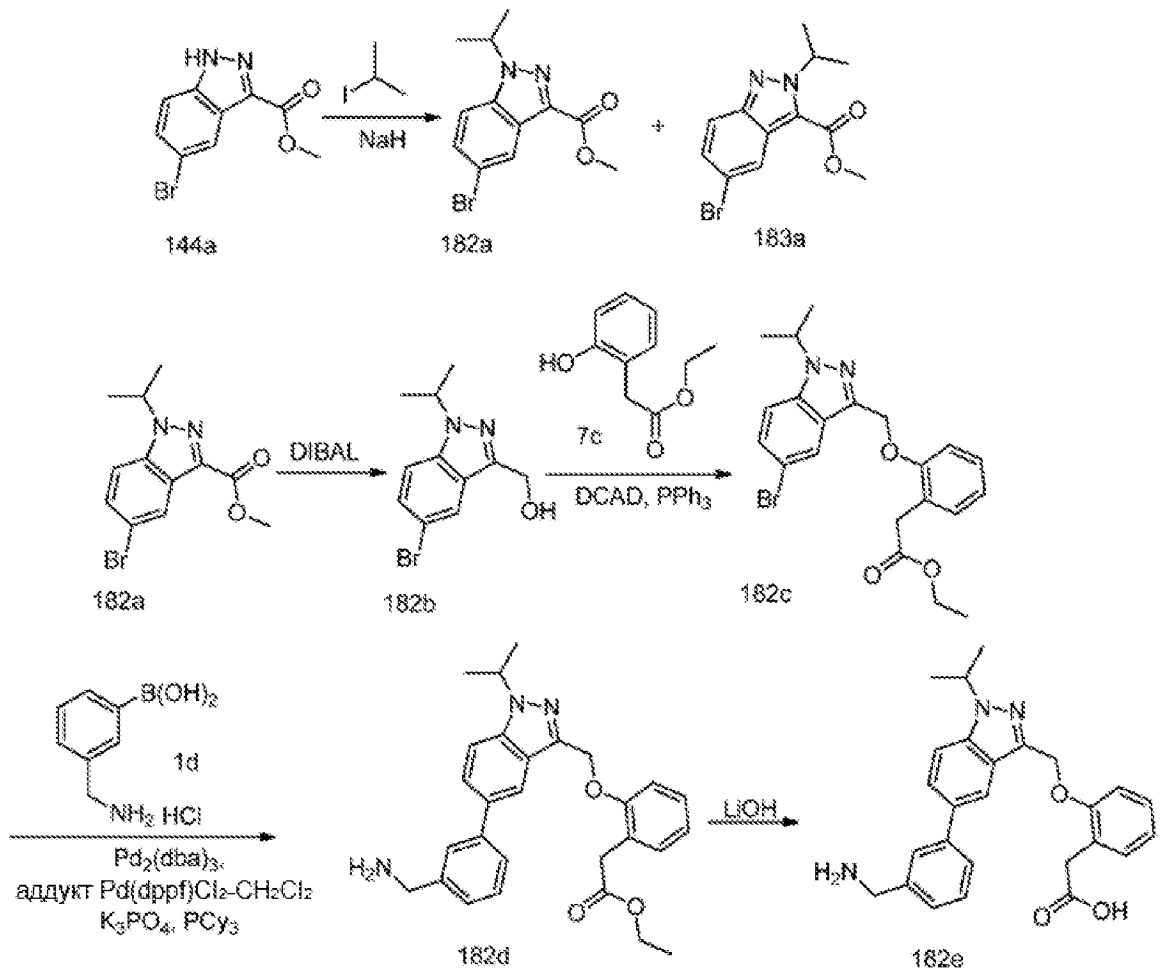
Соединение **181e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**181d**) (300 мг, 0,590 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (221 мг, 1,18 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,180 мл, 2,361 ммоль), трициклогексилфосфин (33,1 мг, 0,118 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (54 мг, 0,059 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (48,2 мг, 0,059 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-

3-ил)метокси)фенил)ацетат (**181e**) (85 мг, выход 27%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,03-2,87 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 535,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**181f**)

Соединение **181f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**181e**) (80 мг, 0,150 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (37,7 мг, 0,898 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**181f**) (40 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,52 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,51 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,7, 7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,97-3,74 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,73 (т, J=1,9 Гц, 2H), 2,73-2,51 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -92,38; МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); (ИЭР-): 505,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{28}F_2N_2O_4$,2,05HCl,2H_2O: C, 56,42; H, 5,56; Cl, 11,77; N, 4,54; найдено: C, 56,50; H, 5,43; Cl, 12,07; N, 4,56.

Схема 182



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**) и метил-5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-карбоксилата (**183a**)

Соединение **182a** и **183a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 67, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**144a**) (1 г, 3,92 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя 2-иодпропан (1,187 мл, 11,76 ммоль; CAS # 75-30-9) и гидрид натрия (172 мг, 4,31 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилат (**182a**) (0,45 г, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,27-8,12 (м, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,24-4,98 (м, J=6,7, 6,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 6H); дополнительное элюирование дало метил-5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-карбоксилат (**183a**) (0,54 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,84 (гепт., J=6,6 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**)

Соединение **182b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**) (0,45 г, 1,514

ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,79 мл, 3,79 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанол (**182b**) (0,35 г, выход 86%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (дд, J=1,9, 0,6 Гц, 1H), 7,72-7,60 (м, 1H), 7,47 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,32 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,94 (гепт., J=6,6 Гц, 1H), 4,75 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,44 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 269,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**)

Соединение **182c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (350 мг, 1,300 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (358 мг, 1,365 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (246 мг, 1,365 ммоль), DCAD (501 мг, 1,365 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**182c**) (240 мг, выход 43%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,32-7,17 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,07-4,93 (м, 1H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,47 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182d**)

Соединение **182d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (240 мг, 0,556 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (209 мг, 1,113 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,113 мл, 2,226 ммоль), трициклогексилфосфин (31,2 мг, 0,111 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,0 мг, 0,056 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (45,4 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**182d**) (150 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла;

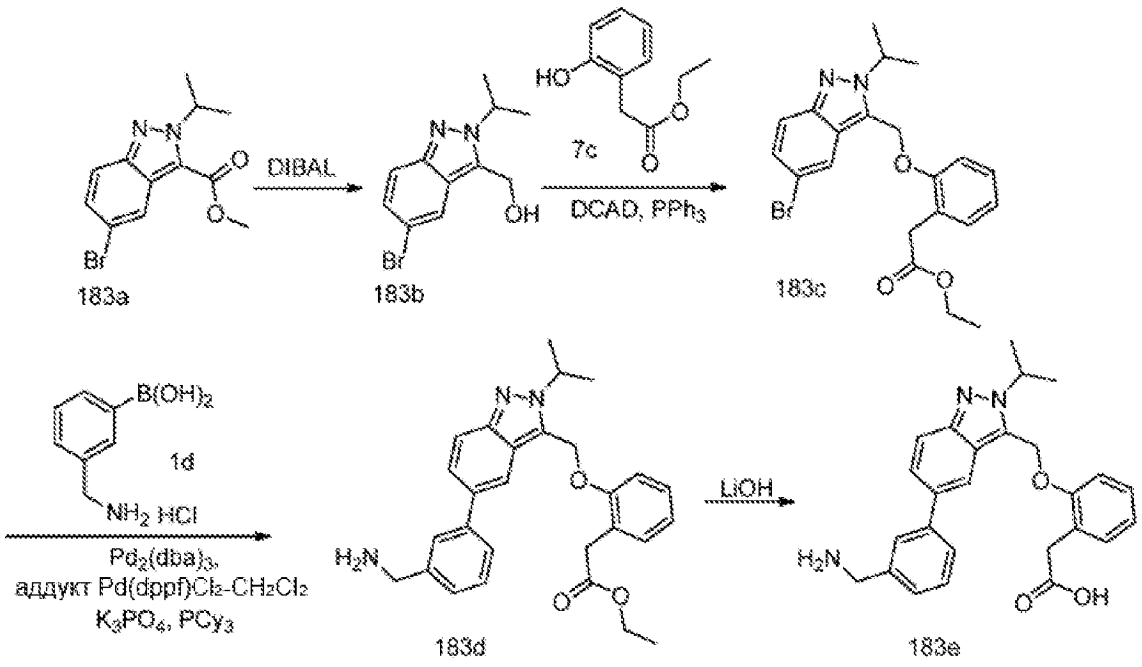
МС (ИЭР+): 458,25 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**)

Соединение **182e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182d**) (150 мг, 0,328 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (83 мг, 1,967 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием

обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**) (65 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,92 (ддд, J=7,4, 5,9, 2,5 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,11-4,92 (м, 1H), 4,20-3,94 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 430,20 (M+1); (ИЭР-): 428,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{27}N_3O_3$,1HCl,0,75H_2O: C, 65,13; H, 6,20; Cl, 7,39; N, 8,76; найдено: C, 65,00; H, 5,71; Cl, 7,35; N, 8,79.

Схема 183



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метанола (**183b**)

Соединение **183b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-карбоксилата (**183a**) (0,540 г, 1,817 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 M раствор DIBAL в ДХМ (4,54 мл, 4,54 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метанол (**183b**) (0,46 г, выход 94%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,01 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,45 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,01 (г, J=6,5 Гц, 1H), 4,89 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 269,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183c**)

Соединение **183c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метанола (**183b**) (460 мг, 1,709 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (471 мг, 1,795 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (323 мг, 1,795 ммоль), DCAD (659 мг, 1,795 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**183c**) (140 мг, выход 19%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 3H), 7,22 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (тд, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,99 (п, J=6,5 Гц, 1H), 3,79 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,10 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183d**)

Соединение **183d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183c**) (140 мг, 0,325 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (122 мг, 0,649 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,649 мл, 1,298 ммоль), трициклогексилфосфин (18,20 мг, 0,065 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (29,7 мг, 0,032 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (26,5 мг, 0,032 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**183d**) (60 мг, выход 40%) в виде прозрачного масла;

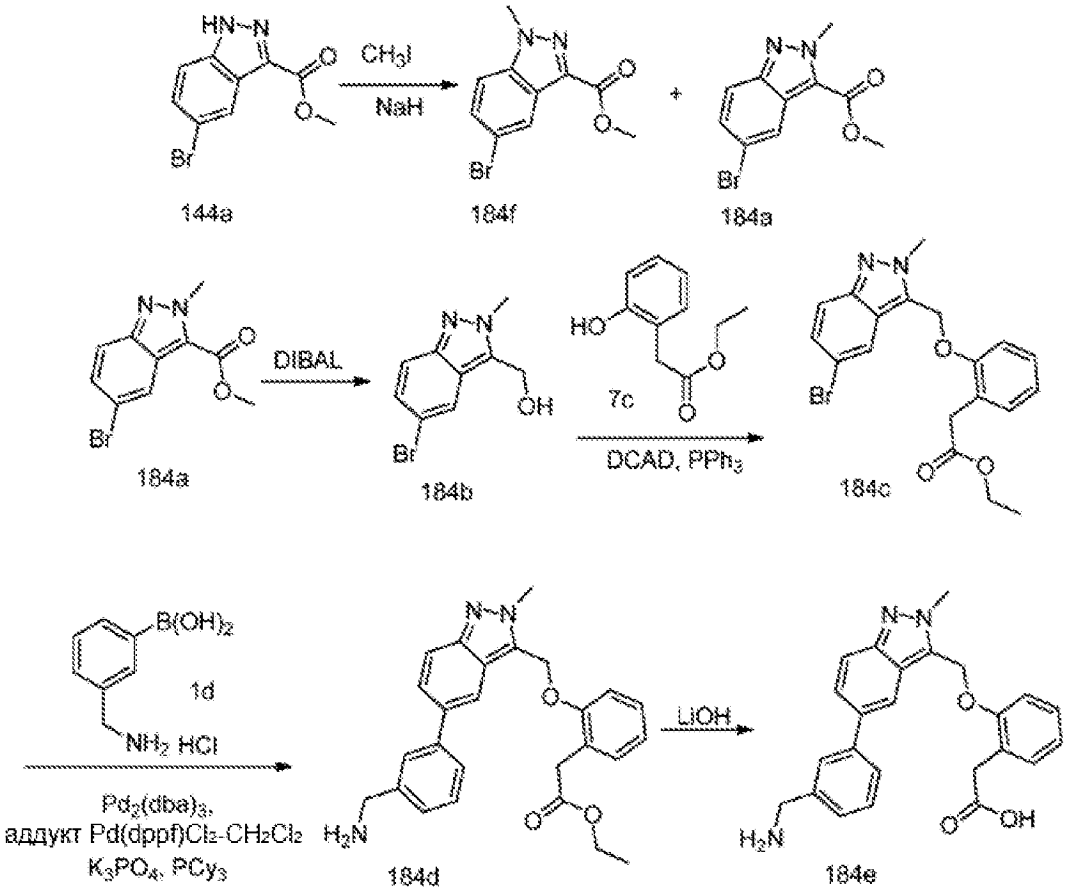
МС (ЭСИ+): 458,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183e**)

Соединение **183e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183d**) (60 мг, 0,131 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (33 мг, 0,787 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183e**) (30 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,20 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,96 (ддд, J=8,2, 6,0, 2,6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,11-4,90 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,56 (д, J=6,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 430,20 (M+1); (ИЭР-): 428,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{27}N_3O_3$,1,5HCl,2,25H_2O: C, 59,51; H, 6,34; N, 8,01; найдено: C, 59,64;

H, 6,07; N, 7,96.

Схема 184



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-метил-2H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) и метил- 5-бром-1-метил-1H-индазол-3-карбоксилата (**184f**)

Соединение **184a** и **184f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 67, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**144a**) (3 г, 11,76 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя иодметан (2,197 мл, 35,3 ммоль) и гидрид натрия (517 мг, 12,94 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением метил-5-бром-2-метил-2H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) (1,1 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 4,42 (с, 3H), 3,98 (с, 3H) дополнительное элюирование дало метил- 5-бром-1-метил-1H-индазол-3-карбоксилат (**184f**) (2,2 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,19 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,92 (с, 3H).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метанола (**184b**)

Соединение **184b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-2-метил-2H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) (1,1 г, 4,09 ммоль)

в ДХМ (20 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (10,22 мл, 10,22 ммоль) и перемешивая при -78°С в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метанол (**184b**) (0,77 г, выход 78%) в виде светло-желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,53 (дд, J=9,1, 0,7 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1Н), 5,44 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 4,87 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 4,12 (с, 3Н).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**)

Соединение **184c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**184b**) (250 мг, 1,037 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (286 мг, 1,089 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (196 мг, 1,089 ммоль), DCAD (400 мг, 1,089 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**184c**) (110 мг, выход 26%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 403,00 (М+1); 425,00 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184d**)

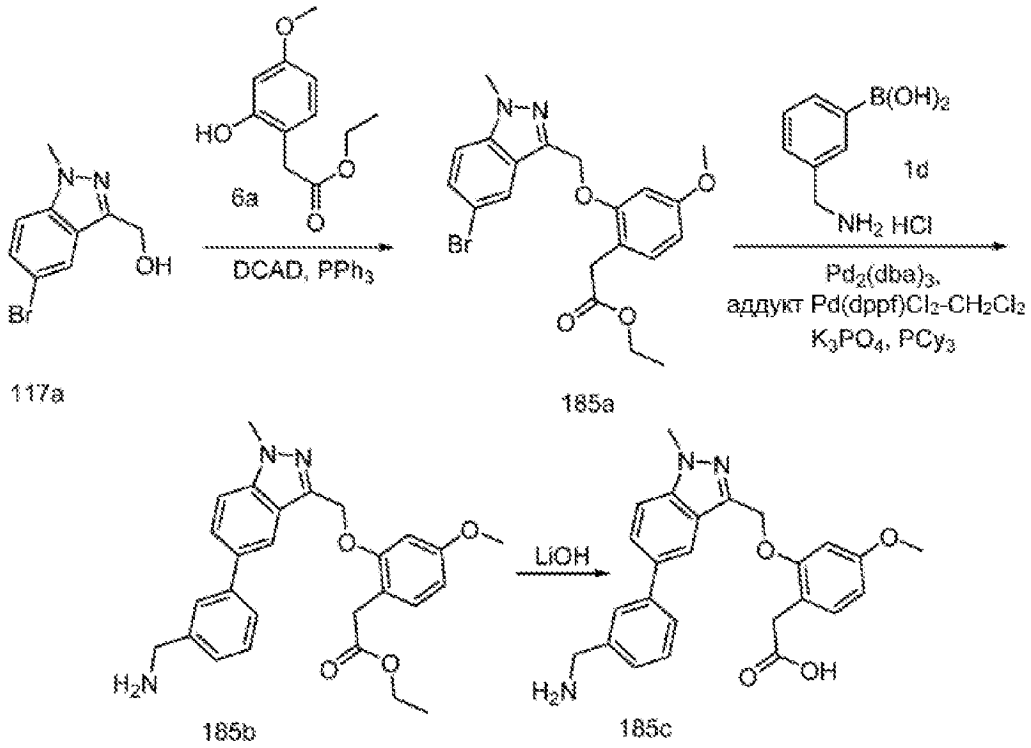
Соединение **184d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**) (110 мг, 0,273 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (102 мг, 0,546 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,546 мл, 1,091 ммоль), трициклогексилфосфин (15,30 мг, 0,055 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (24,98 мг, 0,027 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (22,28 мг, 0,027 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**184d**) (80 мг, выход 68%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 430,20 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**)

Соединение **184e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184d**) (80 мг, 0,186 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (23,45 мг, 0,559 ммоль) в воде (1 мл) и перемешиванием, нагревая при 50°С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**)

(40 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,49 (с, 2H); МС (ИЭР+): 402,20 (M+1); МС (ИЭР-): 400,15 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{23}N_3O_3$,2HCl,0,5H_2O: C, 59,63; H, 5,42; Cl, 14,67; N, 8,69; найдено: C, 59,96; H, 5,31; Cl, 14,48; N, 8,84.

Схема 185



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**185c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185a**)

Соединение **185a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанола (**117a**) (730 мг, 3,03 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (953 мг, 3,63 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (668 мг, 3,18 ммоль), DCAD (1334 мг, 3,63 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**185a**) (700 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 433,10 (M+1); (ИЭР-): 431,00 (M-1).

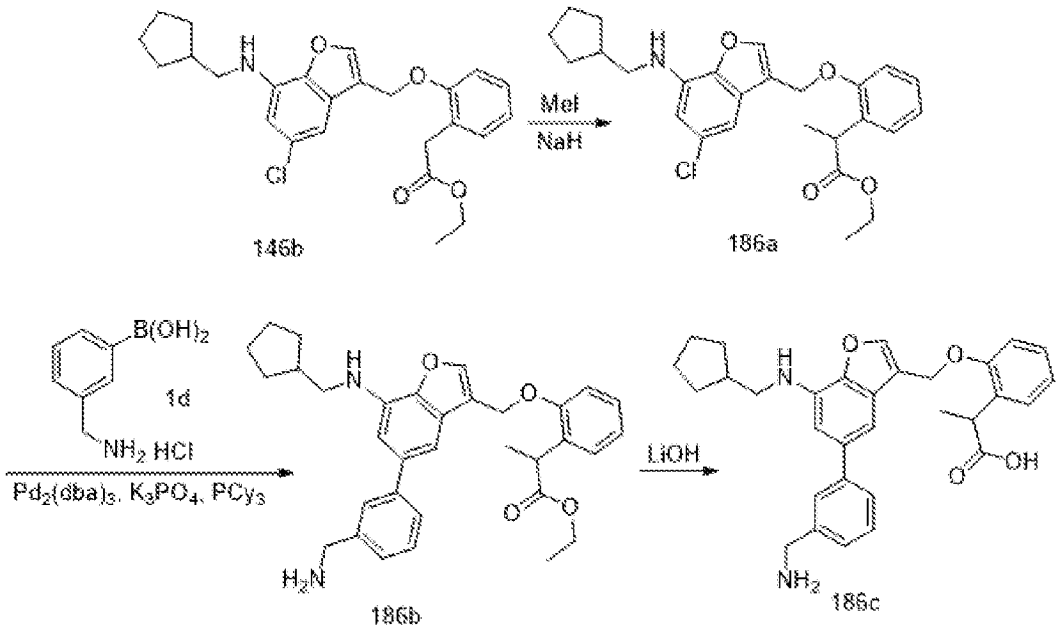
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185b**)

Соединение **185b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185a**) (350 мг, 0,808 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (303 мг, 1,616 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,616 мл, 3,23 ммоль), трициклогексилфосфин (45,3 мг, 0,162 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74 мг, 0,081 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2-аддукт (66 мг, 0,081 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**185b**) (230 мг, выход 62%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 460,25 (M+1); (ИЭР-): 458,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**185c**)

Соединение **185c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185b**) (220 мг, 0,479 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (60,3 мг, 1,436 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**185c**) (85 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,85-7,70 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,15-4,10 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,42 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,15 (M+1); МС (ИЭР-): 430,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{25}N_3O_4$,1,05HCl,1,5H_2O: C, 60,44; H, 5,89; Cl, 7,49; N, 8,46; найдено: C, 60,60; H, 5,77; Cl, 7,79; N, 8,55.

Схема 186



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**186c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**186a**)

Соединение **186a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 67, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146b**) (227 мг, 0,514 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя иодметан (0,096 мл, 1,541 ммоль) и гидрид натрия (61,6 мг, 1,541 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] с получением этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**186a**) (0,178 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 2H), 6,94 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,12 (т, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,01-3,87 (м, 3H), 3,10 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,33-2,15 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 4H), 1,31 (д, 3H), 1,31-1,17 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,1, 1,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 456,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**186b**)

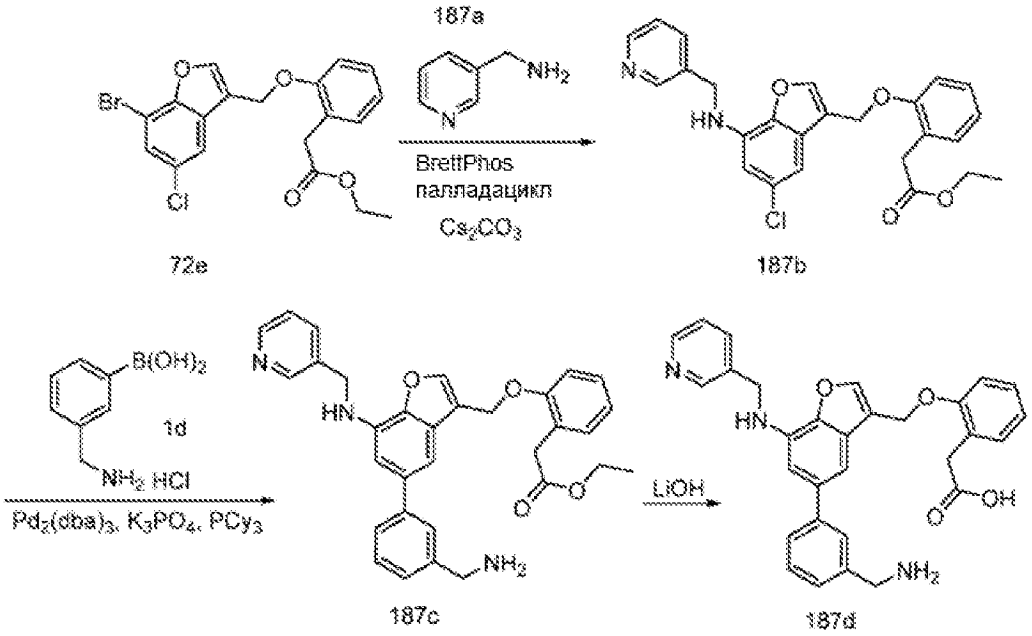
Соединение **186b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**186a**) (0,178 г, 0,390 ммоль) в диоксане (4 мл) и 2-Me-ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (183 мг, 0,976 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,390 мл, 1,562 ммоль), трициклогексилфосфин (88 мг, 0,312 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (143 мг, 0,156 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноат (**186b**) (129 мг, выход 63%); МС (ИЭР+): 527,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**186c**)

Соединение **186c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**186b**) (129 мг, 0,245 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (23,46 мг, 0,980 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**186c**) (38 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 4H), 8,08 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=12,8 Гц, 1H), 7,75-7,62 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 7,33 (д, J=12,8 Гц, 1H), 7,28-7,12 (м, 3H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,83 (д, J=28,2 Гц, 1H), 5,33-5,23 (м, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,97 (к, J=7,8, 7,2 Гц, 1H), 3,07 (с, 2H), 2,33-2,17 (м, 1H), 1,89-1,67 (м, 2H), 1,72-1,43 (м, 4H), 1,37-1,14 (м, 5H); МС (ИЭР+): 499,3 (М+1).

Схема 187



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187b**)

Соединение **187b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя пиридин-3-илметанамин (**187a**) (0,721 мл, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**187b**) (822 мг, выход 39%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63 (д, 1H), 8,51-8,42 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 2H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,51 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 451,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187c**)

Соединение **187c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187b**)

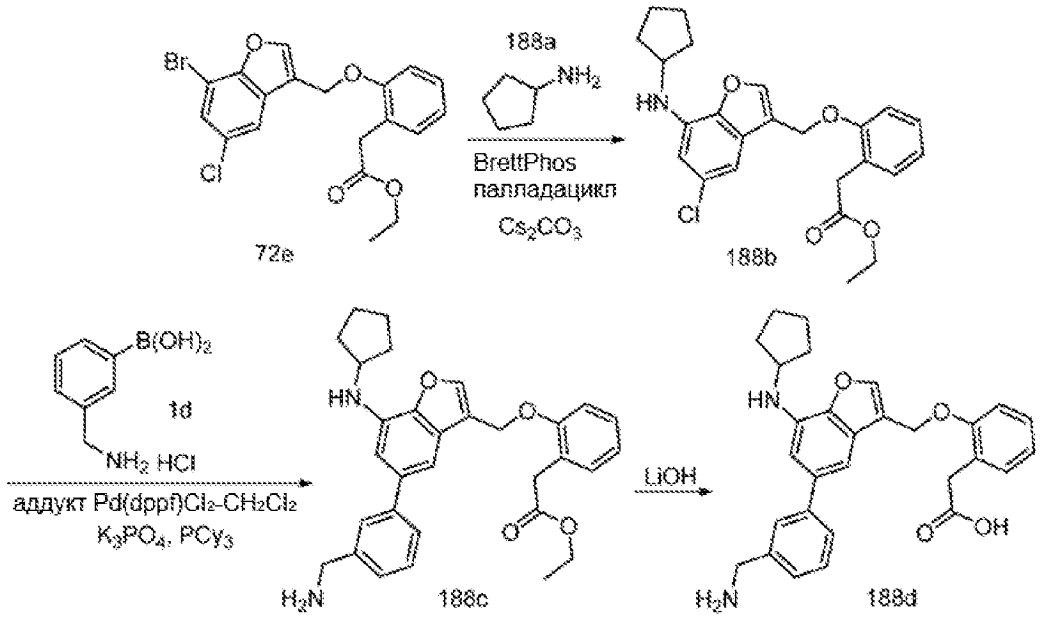
(0,692 г, 1,535 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (719 мг, 3,84 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,535 мл, 6,14 ммоль), трициклогексилфосфин (344 мг, 1,228 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (562 мг, 0,614 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**187c**) (274 мг, выход 34%); МС (ИЭР+): 522,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187d**)

Соединение **187d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187c**) (274 мг, 0,525 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (50,3 мг, 2,101 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((пиридин-3-илметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187d**) (80 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,71-8,65 (м, 1H), 8,61 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 8,01 (дд, J=8,1, 5,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,14-4,01 (м, 2H), 3,54 (с, 2H). МС (ИЭР+): 494,2

(M+1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{27}N_3O_4$,2,4HCl,2H_2O: C, 58,39; H, 5,46; Cl, 13,79; N, 6,81; найдено: C, 58,47; H, 5,41; Cl, 13,69; N, 6,84.

Схема 188



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188b**)

Соединение **188b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя циклопентанамин (**188a**) (0,596 г, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**188b**) (170 мг, выход 8%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,64-1,50 (м, 4H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 428,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**)

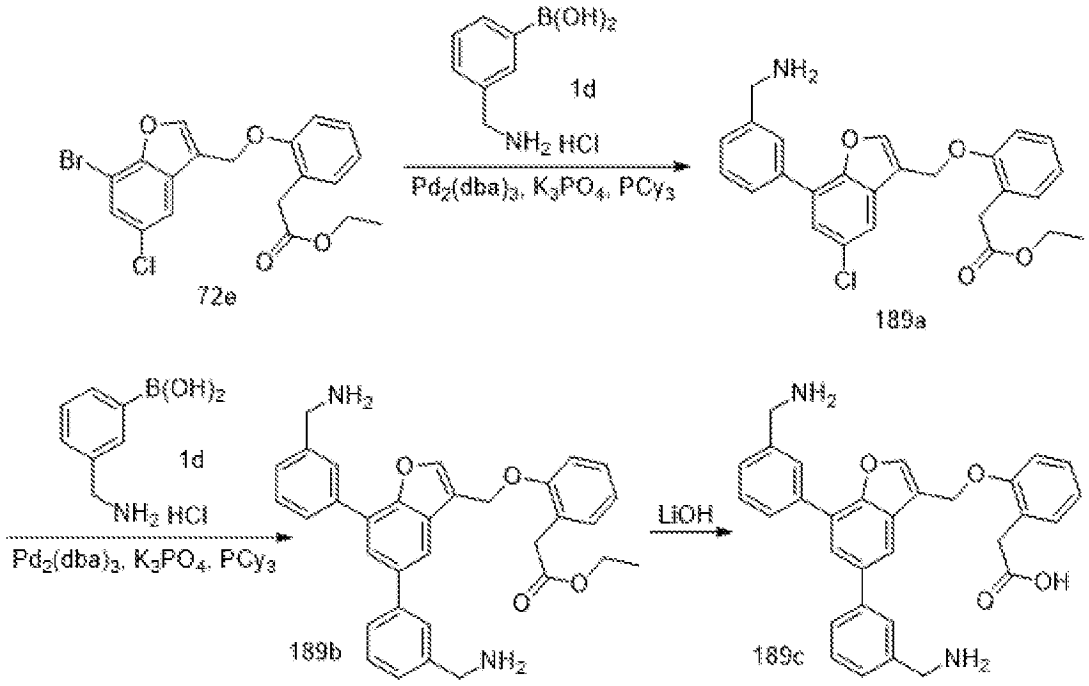
Соединение **188c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188b**) (0,170 г, 0,397 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-Me-ТГФ (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (186 мг, 0,993 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,397 мл, 1,589 ммоль), трициклогексилфосфин (89 мг, 0,318

ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (146 мг, 0,159 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**188c**) (86 мг, выход 43%); МС (ИЭР+): 499,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188d**)

Соединение **188d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**) (86 мг, 0,172 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (16 мг, 0,69 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопентиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188d**) (7 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,96 (тд, J=7,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,35-4,22 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,20-2,00 (м, 2H), 1,99-1,78 (м, 4H), 1,80-1,63 (м, 2H). МС (ИЭР+): 471,2 (М+1); (ИЭР-): 469,2 (М-1).

Схема 189



Получение 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189a**)

Соединение **189a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (0,5 г, 1,18 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (664 мг, 3,54 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,180 мл, 4,72 ммоль), трициклогексилфосфин (265 мг, 0,944 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (432 мг, 0,472 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**189a**) (449 мг, выход 85%); МС (ИЭР+): 450,20 (M+1).

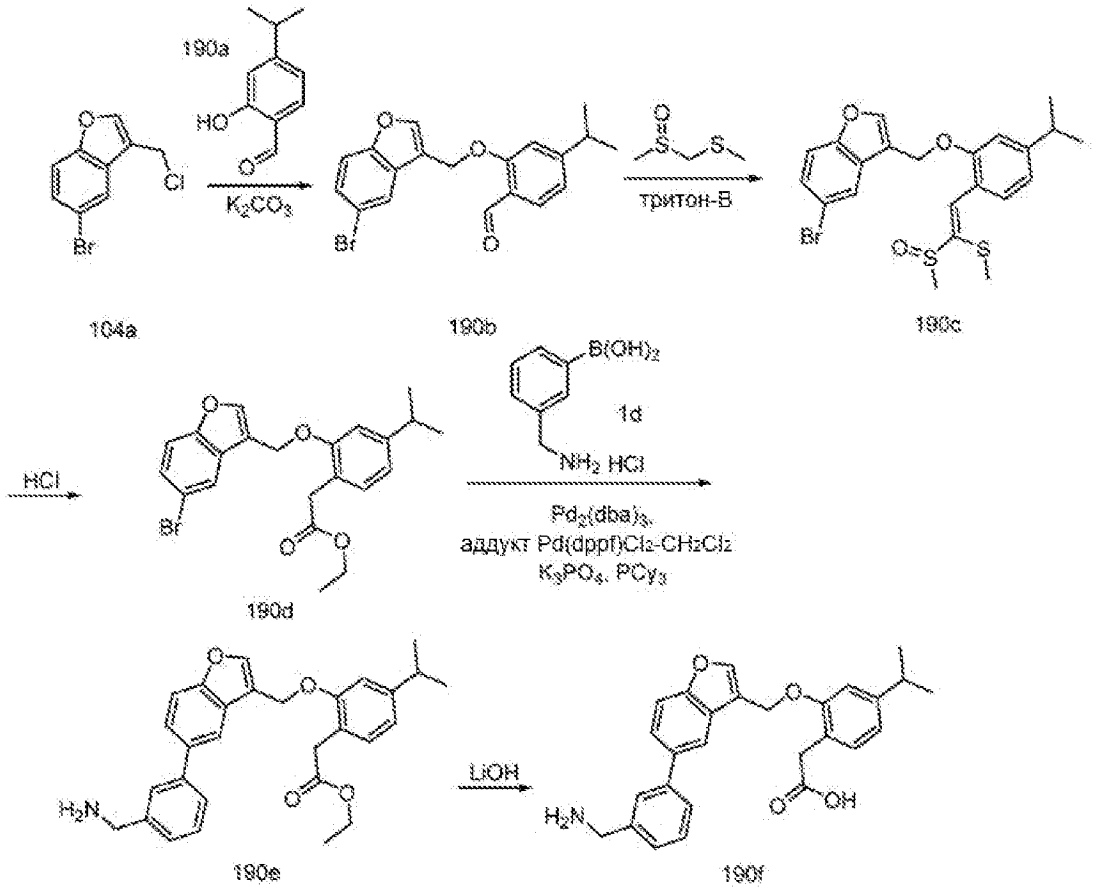
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189b**)

Соединение **189b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189a**) (0,225 г, 0,5 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (281 мг, 1,5 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,500 мл, 2,000 ммоль), трициклогексилфосфин (112 мг, 0,400 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (183 мг, 0,200 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**189b**) (62 мг, выход 24%); МС (ИЭР+): 521,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189c**)

Соединение **189c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189b**) (62 мг, 0,119 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (11,42 мг, 0,477 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5,7-бис(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189c**) (20 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,10 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,65 (с, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

Схема 190



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (**190f**)

Стадия-1: Получение 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилбензальдегида (**190b**)

Соединение **190b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (1 г, 4,07 ммоль) в ДМФА (8 мл), используя 2-гидрокси-4-изопропилбензальдегид (**190a**) (608 мг, 3,7 ммоль), карбонат калия (1,535 г, 11,11 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилбензальдегид (**190b**) (936 мг, выход 68%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,05-2,92 (м, 1H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 396,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение 5-бром-3-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (**190c**)

Соединение **190c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 12, из 2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилбензальдегида (**190b**) (936 мг, 2,508 ммоль), используя метил(метилсульфинилметил)сульфан (0,409 мл, 4,01 ммоль)

и тритон B (0,57 мл, 1,254 ммоль; 40% масс. в MeOH) в ТГФ (10 мл) и при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] 5-бром-3-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофуран (**190c**) (588 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,02-2,84 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (**190d**)

Соединение **190d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из 5-бром-3-((5-изопропил-2-(2-(метилсульфинил)-2-(метилтио)винил)фенокси)метил)бензофурана (**190c**) (588 мг, 1,226 ммоль) в этаноле (6 мл), используя 4N HCl (1,533 мл, 6,13 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником реакционной смеси в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане] этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетат (**190d**) (295 мг, выход 56%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,28-5,18 (м, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,89 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (**190e**)

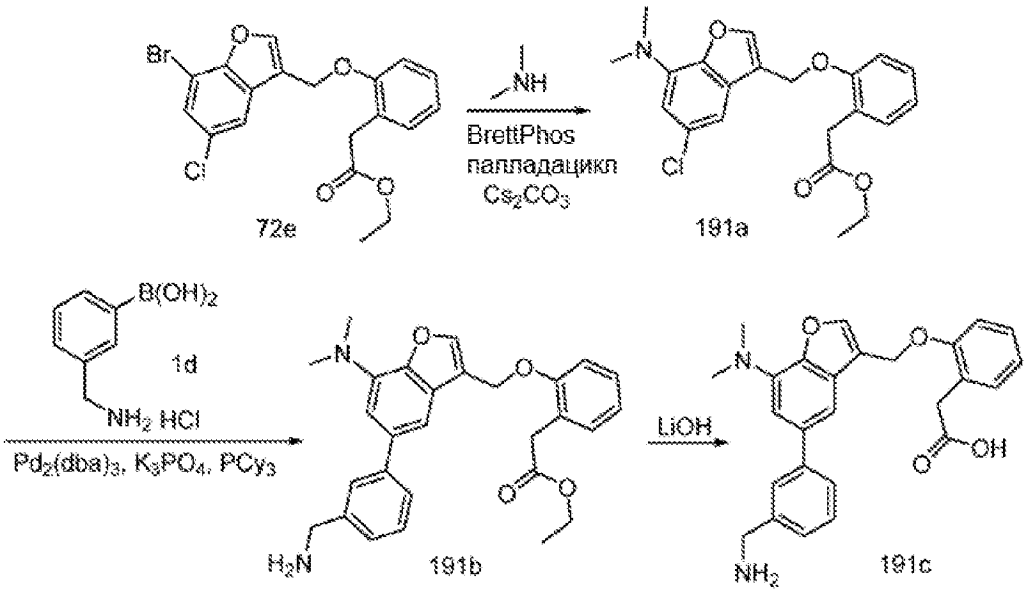
Соединение **190e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (**190d**) (295 мг, 0,684 ммоль), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (256 мг, 1,368 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (1,368 мл, 2,74 ммоль), трициклогексилфосфин (38,4 мг, 0,137 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(55,9 мг, 0,068 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (62,6 мг, 0,068 ммоль) в диоксане/ТГФ (3 мл каждый) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетат (**190e**) (202 мг, выход 65%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 458,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (**190f**)

Соединение **190f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)ацетата (**190e**) (202 мг, 0,441 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (42,3 мг, 1,766 ммоль) и

перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-изопропилфенил)уксусной кислоты (**190f**) (101 мг, выход 53%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,69 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,80 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,98-2,83 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 430,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_4$.HCl 0,75H_2O: C, 67,63; H, 6,20; Cl, 7,39; N, 2,92; найдено: C, 67,49; H, 5,89; Cl, 7,22; N, 2,94.

Схема 191



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191a**)

Соединение **191a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (3 мл), используя диметиламин (3,54 мл, 7,08 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**191a**) (106 мг, выход 6%); МС (ИЭР+): 388,20 (M+1).

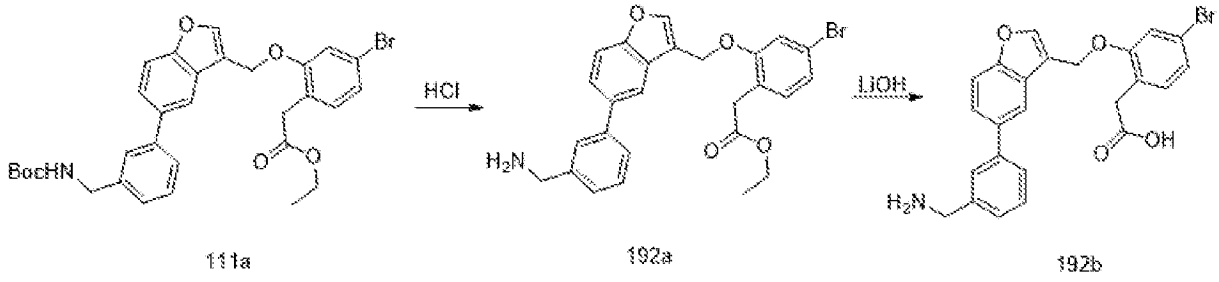
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191b**)

Соединение **191b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191a**) (0,17 г, 0,397 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-Me-ТГФ (4 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (130 мг, 0,696 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,278 мл, 1,114 ммоль), трициклогексилфосфин (62,5 мг, 0,223 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (102 мг, 0,111 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**191b**) (18 мг, выход 14%); МС (ИЭР+): 459,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191c**)

Соединение **191c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191b**) (18 мг, 0,039 ммоль) в ТГФ (0,2 мл), метаноле (0,02 мл) и воде (0,02 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (3,76 мг, 0,157 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(диметиламино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191c**) (3 мг, выход 18%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,40 (с, 6H); МС (ИЭР+): 431,2 (М+1).

Схема 192



111a 192a 192b

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (**192b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетата (**192a**)

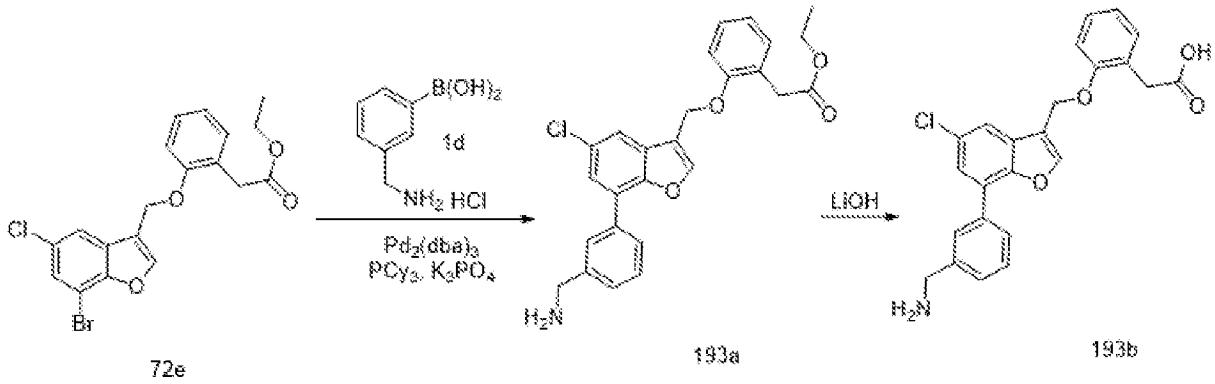
Соединение **192a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(4-бром-2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111a**) (200 мг, 0,336 ммоль), используя HCl (4M HCl в диоксане) (0,421 мл, 1,682 ммоль) в EtOH (2 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после

обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетат (**192a**) (154 мг, выход 93%); МС (ИЭР+): 494,10 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (**192b**)

Соединение **192b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)ацетата (**192a**) (154 мг, 0,312 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (29,8 мг, 1,246 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-бромфенил)уксусной кислоты (**192b**) (37 мг, выход 26%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,24 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 3H), 7,24-7,12 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 466,00 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{20}BrNO_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 53,49; H, 4,54; Cl, 8,22; N, 2,60; найдено: C, 53,53; H, 4,54; Cl, 8,57; N, 2,74.

Схема 193



Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**193a**)

Соединение **193a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (500 мг, 1,180 ммоль) в диоксане/2-метилтетрагидрофуране (12 мл, Соотношение: 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (664 мг, 3,54 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,180 мл, 4,72 ммоль), трициклогексилфосфин (265 мг, 0,944 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (432 мг, 0,472 ммоль) и нагревая при 115°C на предварительно нагретом нагревательном блоке в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**193a**) (449 мг, выход

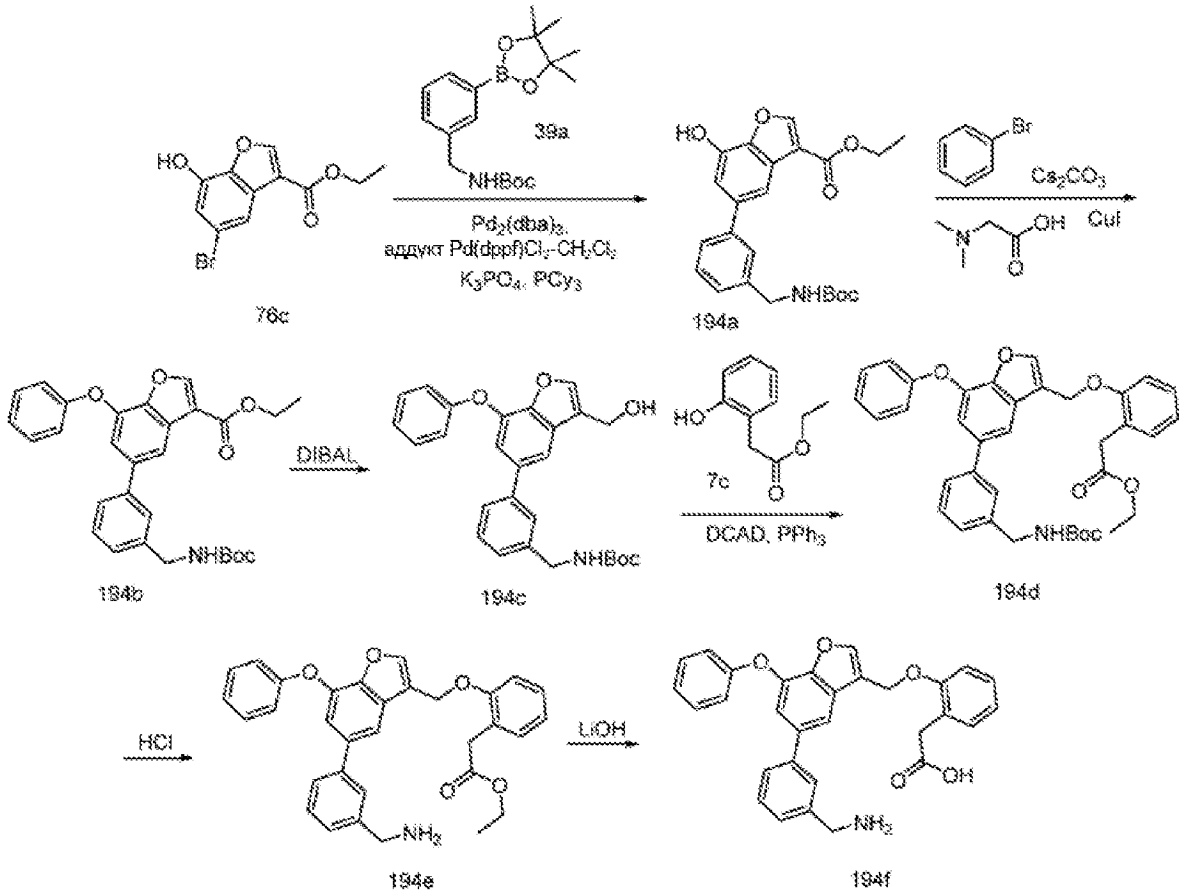
85%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,22 (дт, J=7,2, 2,6 Гц, 3H), 7,00-6,89 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H).

МС (ИЭР+): 450,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**)

Соединение **193b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**193a**) (100 мг, 0,222 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (21,29 мг, 0,889 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((7-(3-(аминометил)фенил)-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**) (28 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,98-6,85 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); МС (ИЭР+): 422,1 (M+1).

Схема 194



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194f**)

Стадия-1: Получение этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**194a**)

Соединение **194a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (5 г, 17,54 ммоль) в диоксане (30 мл) и ТГФ (30 мл), используя *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**39a**) (8,77 г, 26,3 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (35,1 мл, 70,2 ммоль), трициклогексилфосфин (0,984 г, 3,51 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,606 г, 1,754 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2-аддукт (1,432 г, 1,754 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилат (**194a**) (5,463 г, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 434,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-карбоксилата (**194b**)

К раствору Cs_2CO_3 (1,188 г, 3,65 ммоль) и иодида меди (I) (0,046 г, 0,243 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилат (**194a**) (1 г, 2,430 ммоль), бромбензол (0,331 мл, 3,16

ммоль), и 2-(диметиламино)уксусную кислоту (0,075 г, 0,729 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 3 дней

в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли и экстрагировали в EtOAc.

Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-75%] этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-карбоксилат (**194b**) (730 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 510,20 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-7-феноксибензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**194c**)

Соединение **194c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-карбоксилата (**194b**) (1,108 г, 2,273 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (5,68 мл, 5,68 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-7-феноксибензофуран-5-ил)бензилкарбамат (**194c**) (0,873 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 468,20 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**194d**)

Соединение **194d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из *трет*-бутил-3-(3-(гидроксиметил)-7-феноксибензофуран-5-ил)бензилкарбамата (**194c**) (873 мг, 1,960 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (668 мг, 2,55 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (529 мг, 2,94 ммоль) раствор DCAD (935 мг, 2,55 ммоль) в ДХМ (7 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**194d**) (474 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,47 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,44-7,36 (м, 4H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,82-6,75 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,18 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,74 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 1,36 (с, 9H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 508,20 (M-Boc+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**194e**)

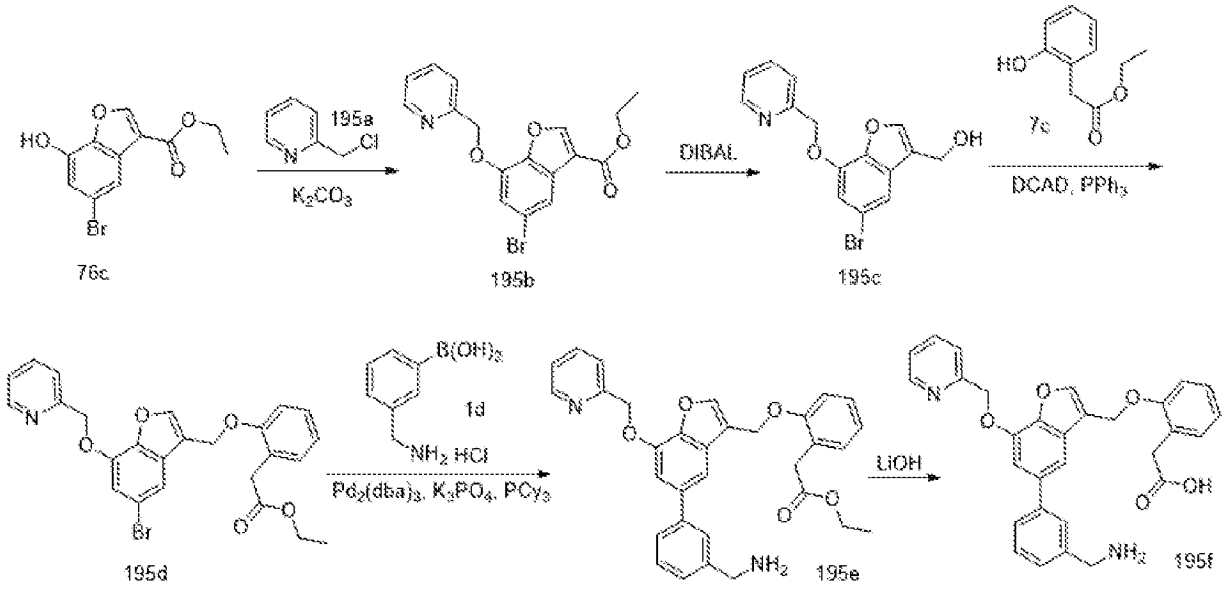
Соединение **194e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**194d**) (474 мг, 0,780 ммоль), используя HCl (4M HCl в диоксане) (0,975 мл, 3,90 ммоль) в EtOH (2 мл) и перемешивая

реакционную смесь при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**194e**) (392 мг, выход 99%); МС (ИЭР+): 508,20 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194f**)

Соединение **194f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**194e**) (396 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (74,7 мг, 3,12 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-феноксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194f**) (152 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,73 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 3H), 7,34-7,26 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 480,70 (М+1); (ИЭР-) 477,8 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{25}NO_5$ 1HCl. 0,5H_2O: C, 68,63; H, 5,18; Cl, 6,75; N, 2,67; найдено: C, 68,82; H, 5,10; Cl, 6,86; N, 2,80.

Схема 195



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**195b**)

Соединение **195b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (450 мг, 1,578

ммоль) в ДМФА (5 мл), используя HCl соль 2-(хлорметил)пиридина (**195a**) (259 мг, 1,578 ммоль), K_2CO_3 (654 мг, 4,74 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**195b**) (568 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,62 (ддд, J=4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,89 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 376,0 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**195c**)

Соединение **195c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**195b**) (500 мг, 1,329 ммоль) в ДХМ (2,66 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,99 мл, 3,99 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанол (**195c**) (0,141 г, выход 32%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,63-8,59 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 334,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**195d**)

Соединение **195d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**195c**) (130 мг, 0,389 ммоль) в ДХМ (3 мл), используя трифенилфосфин (117 мг, 0,447 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (77 мг, 0,428 ммоль) раствор DCAD (164 мг, 0,447 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**195d**) (148 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 496,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**195e**)

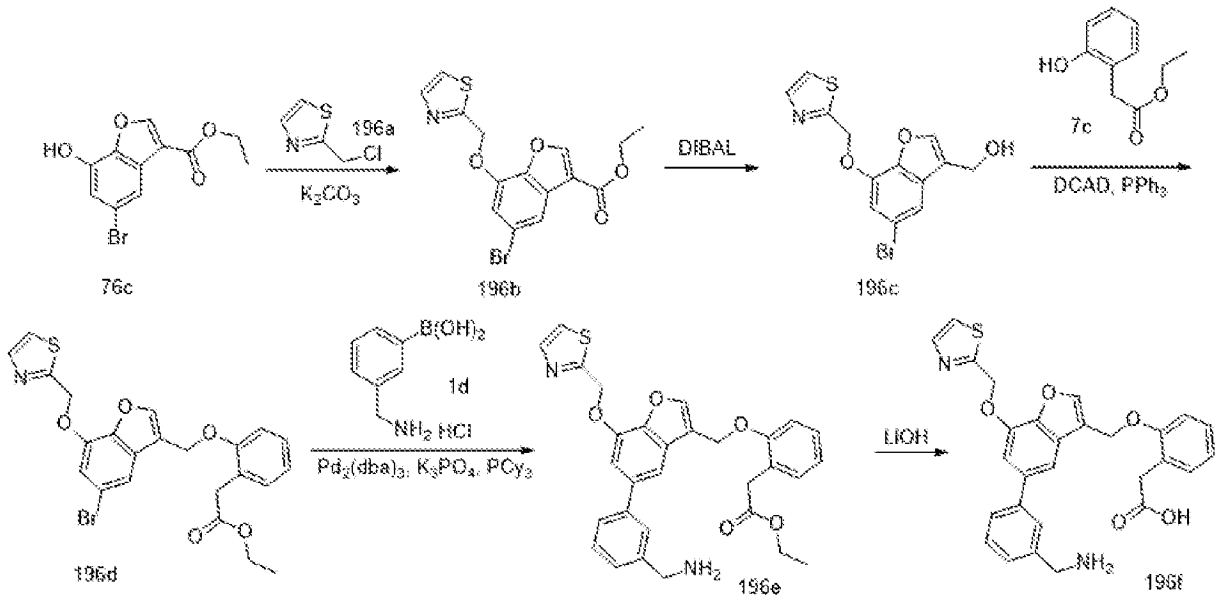
Соединение **195e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**195d**) (140 мг, 0,282 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (66,1 мг, 0,353 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,282 мл, 1,128 ммоль), трициклогексилфосфин (15,82 мг, 0,056 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (25,8 мг, 0,028 ммоль) и нагревая при 105°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-

илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**195e**) (73 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195f**)

Соединение **195f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**195e**) (70 мг, 0,134 ммоль) в ТГФ (0,8 мл), ацетонитриле (0,4 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,402 мл, 0,402 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195f**) (31 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71-8,64 (м, 1H), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 8,01 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57-7,38 (м, 4H), 7,32-7,16 (м, 3H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,19-4,05 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1), 517,2 (M+Na); (ИЭР-): 493,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{26}N_2O_5$,$2H_2O$,2HCl: C, 59,71; H, 5,34; Cl, 11,75; N, 4,64; найдено: C, 59,65; H, 5,26; Cl, 11,47; N, 4,77.

Схема 196



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**196b**)

Соединение **196b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (450 мг, 1,578 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 2-(хлорметил)тиазол (**196a**) (211 мг, 1,578 ммоль),

K_2CO_3 (654 мг, 4,74 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилат (**196b**) (587 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (с, 1H), 7,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 381,98 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**196c**)

Соединение **196c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**196b**) (500 мг, 1,308 ммоль) в ДХМ (2,61 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,92 мл, 3,92 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанол (**196c**) (0,243 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,23 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 339,9 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196d**)

Соединение **196d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**196c**) (235 мг, 0,691 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя трифенилфосфин (208 мг, 0,794 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (137 мг, 0,76 ммоль) раствор DCAD (292 мг, 0,794 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**196d**) (285 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,89 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,83 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,97-6,88 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 502,0 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196e**)

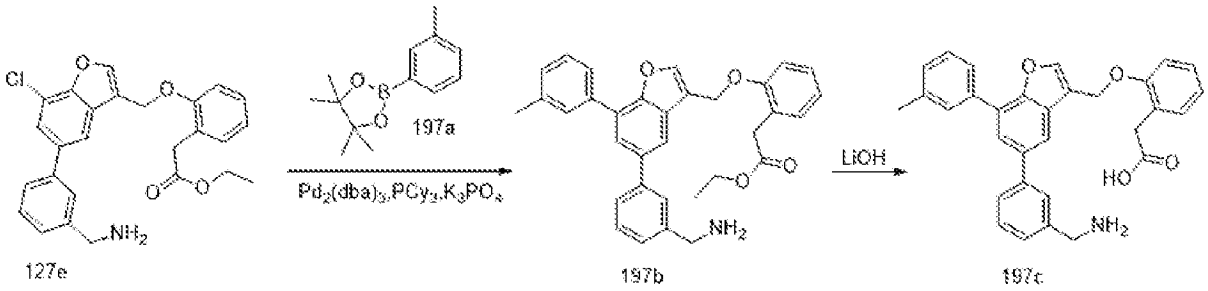
Соединение **196e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196d**) (280 мг, 0,557 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (131 мг, 0,697 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,557 мл, 2,229 ммоль), трициклогексилфосфин (31,3 мг, 0,111 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,0 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 105°C в течение 2 ч. Это дало после

обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**196e**) (114 мг, выход 39%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,89 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,46-7,26 (м, 4H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,93 (дд, J=7,9, 6,7 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,74 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 529,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196f**)

Соединение **196f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196e**) (110 мг, 0,208 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) и ацетонитриле (0,65 мл), используя 1N раствор гидрата гидроксида лития (0,624 мл, 0,624 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196f**) (61 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,83 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,65 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,19-4,03 (м, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 501,1 (M+1); (ИЭР-): 499,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{24}N_2O_5S$,1,25H_2O,1,15HCl: C, 59,52; H, 4,93; Cl, 7,22; N, 4,96; найдено: C, 59,29; H, 4,60; Cl, 7,07; N, 5,13.

Схема 197



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197b**)

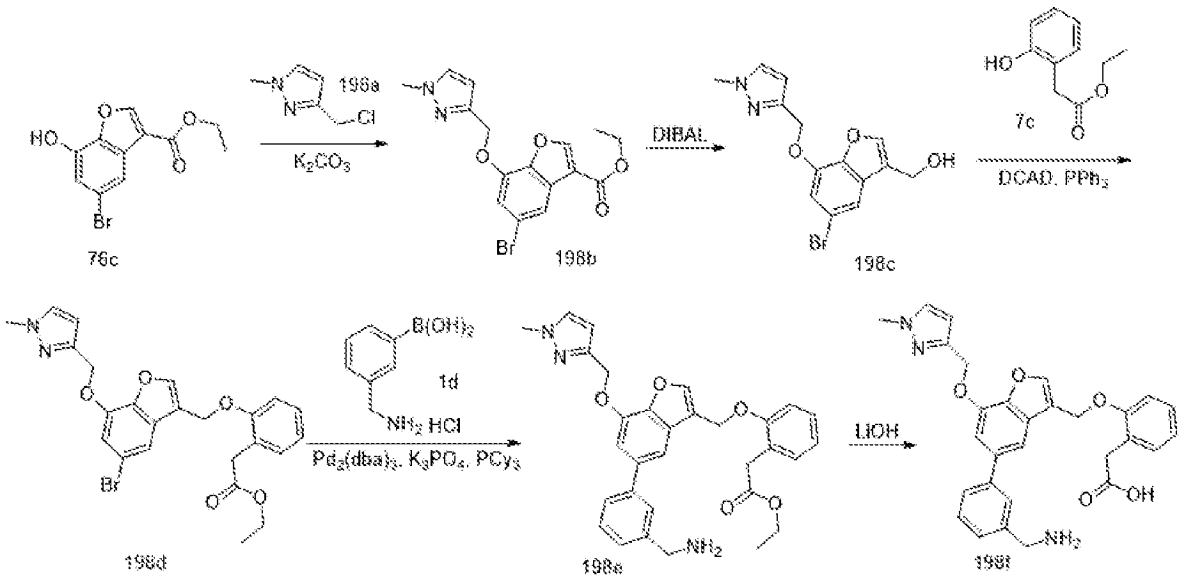
Соединение **197b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (200 мг, 0,445 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 4,4,5,5-тетраметил-2-(м-толил)-1,3,2-диоксаборолан (**197a**) (145 мг, 0,667 ммоль; CAS# 253342-48-2), 4M раствор K_3PO_4 (42,2 мг, 0,445 ммоль), трициклогексилфосфин (24,93 мг,

0,089 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,7 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**197b**) (80 мг, выход 36%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 506,2 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197c**)

Соединение **197c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197b**) (80 мг, 0,158 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) и ацетонитриле (0,5 мл), используя 1 N раствор моногидрата гидроксида лития (0,475 мл, 0,475 ммоль) и перемешивая при комнатной температуре в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] гидрохлоридную соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(м-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197c**) (25 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40-8,13 (м, 4H, 3H D2O обменивающийся), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,89-7,80 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,44 (с, 3H); МС (ИЭР+): 478,2 (М+1); (ИЭР-): 476,2 (М-1).

Схема 198



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**198b**)

Соединение **198b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (205 мг, 0,718 ммоль) в ДМФА (2 мл), используя HCl соль 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола (**198a**)

(120 мг, 0,718 ммоль), K_2CO_3 (298 мг, 2,155 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилат (**198b**) (247 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 (с, 1Н), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,37 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 379,0 (М+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**198c**)

Соединение **198c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**198b**) (240 мг, 0,633 ммоль) в ДХМ (1,055 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (1,582 мл, 1,582 ммоль) и перемешивая при 0°С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанол (**198c**) (0,102 г, выход 48%); ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (с, 1Н), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,26 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,35 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 5,26-5,11 (м, 3Н), 4,57 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2Н), 3,85 (с, 3Н); МС (ИЭР+): 337,0 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198d**)

Соединение **198d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**198c**) (100 мг, 0,297 ммоль) в ДХМ (2,5 мл), используя трифенилфосфин (89 мг, 0,341 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (58,8 мг, 0,326 ммоль) раствор DCAD (125 мг, 0,341 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) при 0°С и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**198d**) (90 мг, выход 61%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 499,0 (М+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198e**)

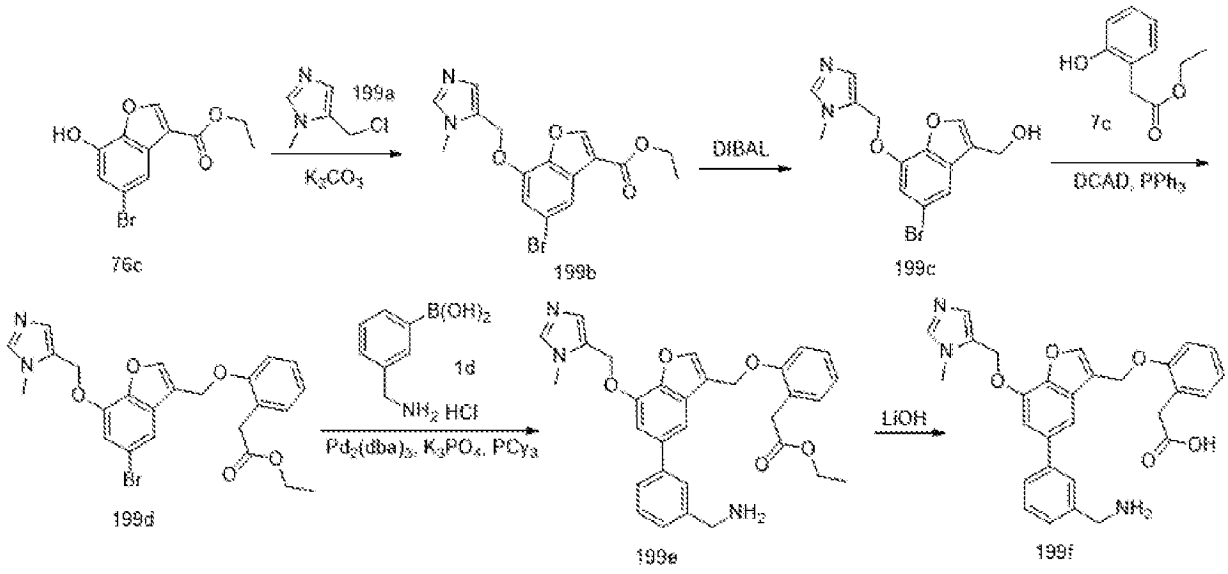
Соединение **198e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198d**) (85 мг, 0,170 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (39,9 мг, 0,213 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,170 мл, 0,681 ммоль), трициклогексилфосфин (9,55 мг, 0,034 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (15,59 мг, 0,017 ммоль) и нагревая при 110°С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**198e**) (26 мг, выход

29%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 526,2 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198f**)

Соединение **198f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198e**) (25 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (0,3 мл) и ацетонитриле (0,15 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,143 мл, 0,143 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198f**) (8 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4) δ 7,90 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,74 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,58-7,49 (м, 2Н), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,33-7,13 (м, 4Н), 6,94 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 6,49-6,41 (м, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 5,29 (с, 2Н), 4,20 (с, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 3,62 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 498,2 (М+1); (ИЭР-): 496,1 (М-1).

Схема 199



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**199f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**199b**)

Соединение **199b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 Схемы 58, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (1 г, 3,51 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя HCl соль 5-(хлорметил)-1-метил-1Н-имидазола (**199a**) (586 мг, 3,51 ммоль), K_2CO_3 (1,454 г, 10,52 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилат (**199b**) (401 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1Н), 7,72-

7,64 (м, 2H), 7,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 379,0 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**199c**)

Соединение **199c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-карбоксилата (**199b**) (390 мг, 1,028 ммоль) в ДХМ (1,713 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (2,57 мл, 2,57 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанол (**199c**) (0,150 г, выход 43%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H); МС (ИЭР+): 337,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**199d**)

Соединение **199d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метанола (**199c**) (145 мг, 0,430 ммоль) в ДХМ (3 мл), используя трифенилфосфин (130 мг, 0,495 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (85 мг, 0,473 ммоль) и DCAD (182 мг, 0,495 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0°C и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**199d**)(100 мг, выход 47%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 3,95 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 499,0 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**199e**)

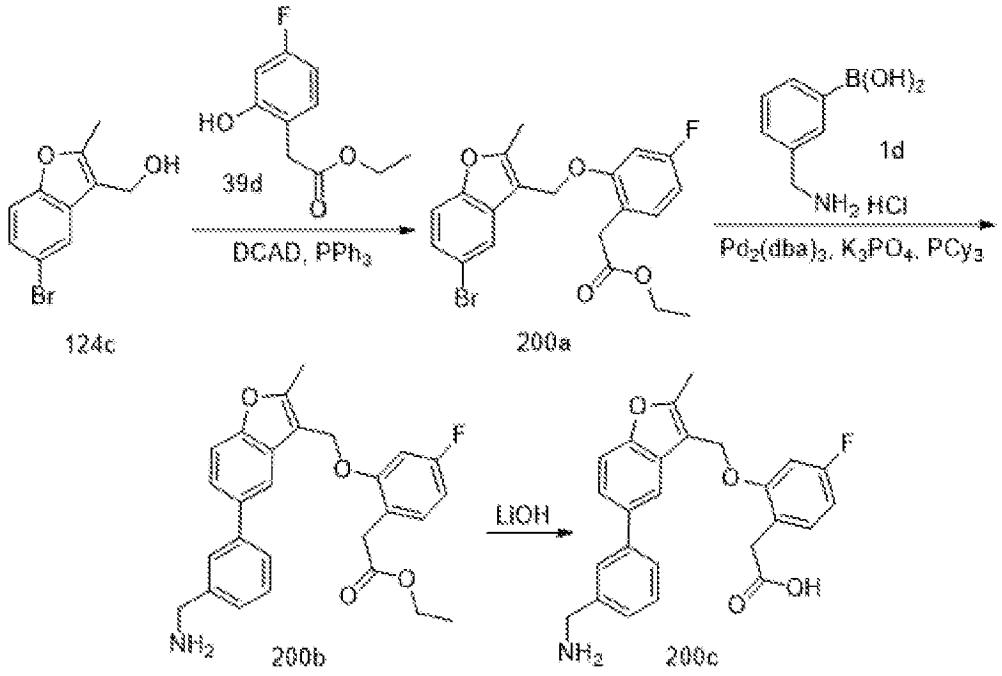
Соединение **199e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**199d**) (95 мг, 0,190 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (44,6 мг, 0,238 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,190 мл, 0,761 ммоль), трициклогексилфосфин (10,67 мг, 0,038 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (17,42 мг, 0,019 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**199e**) (56 мг, выход

56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 526,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**199f**)

Соединение **199f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**199e**) (54 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) и ацетонитриле (0,3 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (0,308 мл, 0,308 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**199f**) (31 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,14 (с, 1H), 8,62 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,32-7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,18-4,05 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 498,2 (M+1); (ИЭР-): 496,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{27}N_3O_5$,3H_2O,2HCl: C, 55,77; H, 5,65; Cl, 11,35; N, 6,73; найдено: C, 55,62; H, 5,49; Cl, 11,25; N, 6,70.

Схема 200



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**200c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**200a**)

Соединение **200a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**) (350 мг, 1,452 ммоль) в

ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (419 мг, 1,597 ммоль), этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**39d**) (317 мг, 1,597 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (586 мг, 1,597 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (**200a**) (380 мг, выход 62%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,72; МС (ИЭР+): 443,0 и 445,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**200b**)

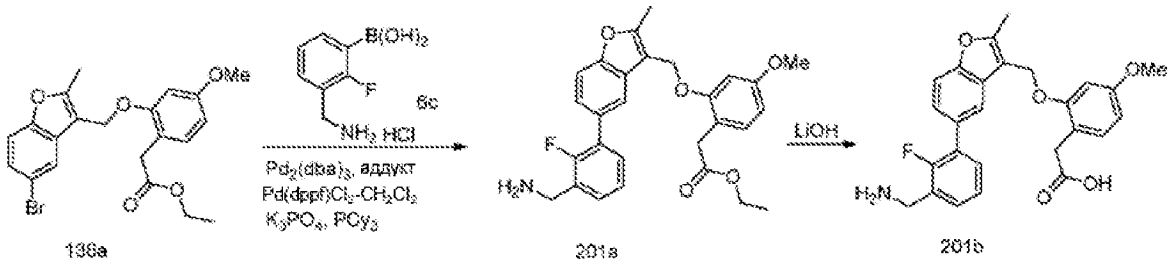
Соединение **200b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**200a**) (380 мг, 0,902 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (338 мг, 1,804 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,902 мл, 3,61 ммоль), трициклогексилфосфин (101 мг, 0,361 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (165 мг, 0,180 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетат (**200b**) (291,3 мг, выход 72%) в виде желтого масла, МС (ИЭР+): 448,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**200c**)

Соединение **200c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**200b**)

(291,3 мг, 0,651 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (114 мг, 2,71 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**200c**) (113 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,55 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77-7,68 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,25-7,12 (м, 2H), 6,75 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,53 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,05; МС (ИЭР+): 420,2 (M+1), (ИЭР-): 418,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{22}FNO_4$,0,9HCl,1,5H_2O: C, 62,65; H, 5,45; Cl, 6,66; N, 2,92; найдено: C, 62,84; H, 5,29; Cl, 6,73; N, 2,78.

Схема 201



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**201b**)

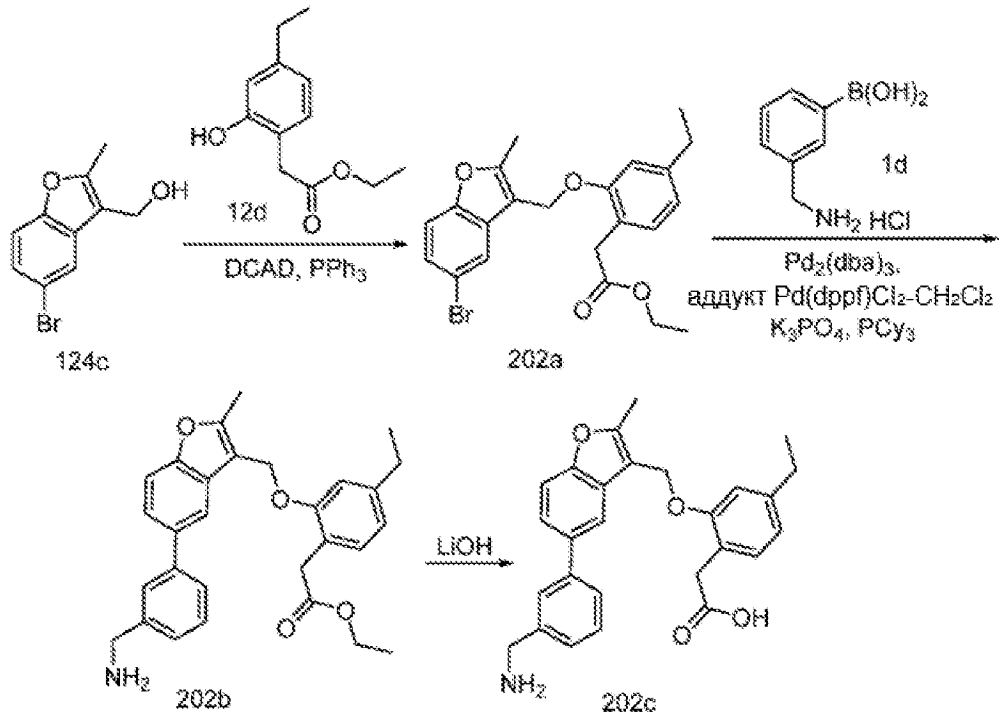
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**201a**)

Соединение **201a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**138a**) (460 мг, 1,062 ммоль) в диоксане/2-Me ТГФ (35 мл; 5:2, об./об.), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (436 мг, 2,123 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,062 мл, 4,25 ммоль), трициклогексилфосфин (89 мг, 0,318 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (97 мг, 0,106 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (87 мг, 0,106 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**201a**) (238 мг, выход 47%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 477,7 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**201b**)

Соединение **201b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**201a**) (0,238 г, 0,498 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (44,6 мг, 1,062 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**201b**) (118 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,79 (с, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,44 (дт, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,53 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,38; МС (ИЭР+): 450,7 (М+1); (ИЭР-): 448,8 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl,0,75H_2O: C, 62,53; H, 5,35; Cl, 7,10; N, 2,80; найдено: C, 62,51; H, 5,36; Cl, 6,94; N, 2,84.

Схема 202



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**202c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**202a**)

Соединение **202a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**124c**) (0,4 г, 1,659 ммоль), трифенилфосфина (0,479 мг, 1,825 ммоль), этил-2-(4-этил-2-гидроксифенил)ацетата (**12d**) (380 мг, 1,825 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (670 мг, 1,825 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (**202a**) (430 мг, выход 60%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 452,6 и 454,6 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**202b**)

Соединение **202b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**202a**) (400 мг, 0,927 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (348 мг, 1,855 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 3,71 ммоль), трициклогексилфосфин (78 мг, 0,278 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (85 мг, 0,093 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (76 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-

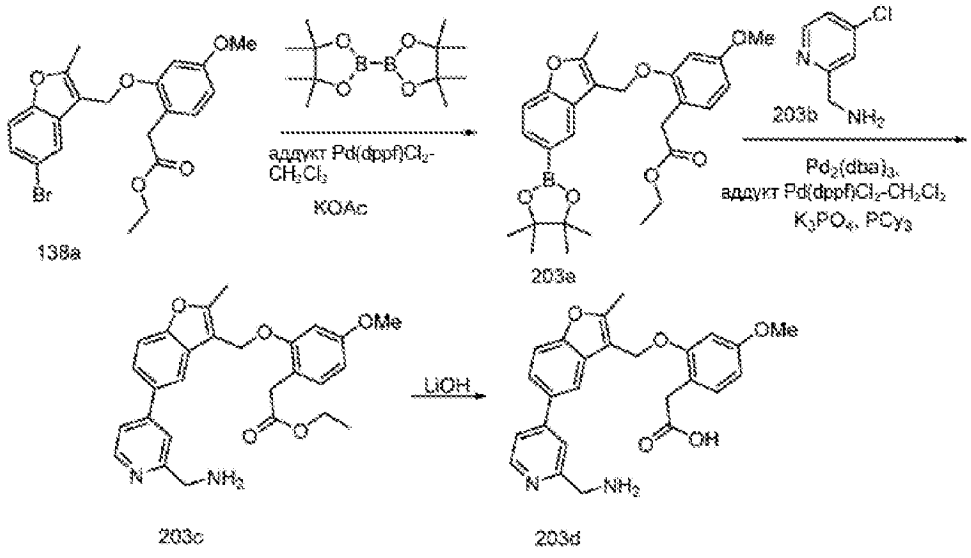
хроматографией [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетат (**202b**) (245 мг, выход 58%) в виде желтого масла, МС (ИЭР+): 458,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**202c**)

Соединение **202c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)ацетата (**202b**)

(245 мг, 0,535 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (117 мг, 2,78 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-этилфенил)уксусной кислоты (**202c**) (160 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,62 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,96 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,60 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,2 (М+1), (ИЭР-): 428,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 67,63; H, 6,20; Cl, 7,39; N, 2,92; найдено: C, 67,74; H, 6,13; Cl, 7,06; N, 3,19.

Схема 203



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**203d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**)

Соединение **203a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-

метоксифенил)ацетата (**138a**) (870 мг, 2,008) в безводном диоксане (50 мл), используя BisPin (510 мг, 2,008 ммоль), ацетат калия (0,690 г, 7,03 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,164 г, 0,201 ммоль) и перемешивая при 90°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**203a**) (750 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,30 (с, 12H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 502,7 (M+Na).

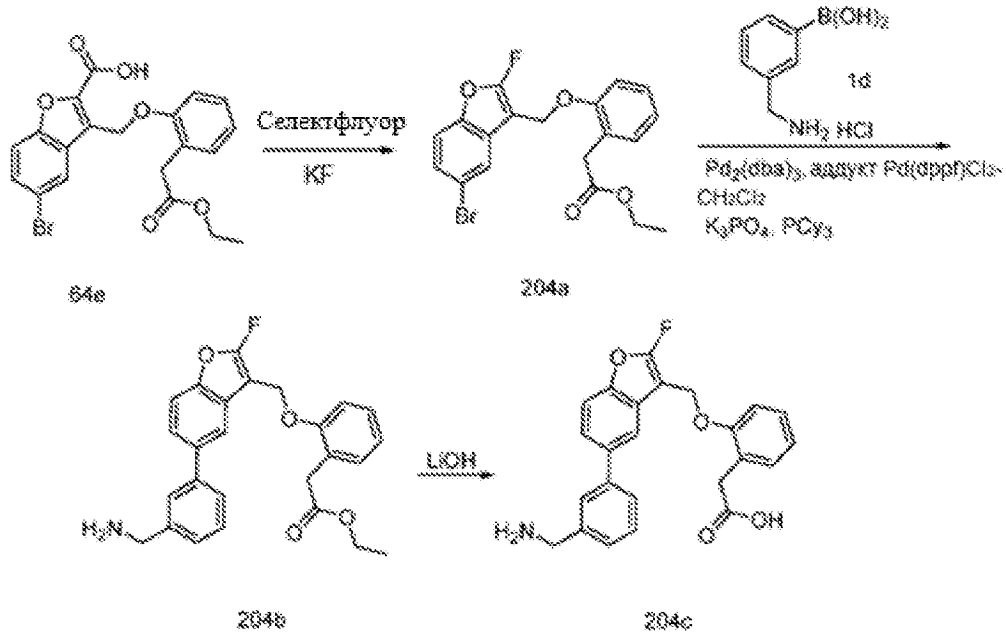
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**203c**)

Соединение **203c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (**203b**) (178 мг, 1,249 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**203c**) (47 мг, выход 16%) в виде прозрачного масла, МС (ИЭР+): 461,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**203d**)

Соединение **203d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**203c**) (47 мг, 0,102 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**203d**) (5 мг, выход 2%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,4, 1,7 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,55 (с, 3H); МС (ИЭР+) 433,2 (M+1).

Схема 204



64e 204a 204b 204c

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**204c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**204a**)

Соединение **204a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-карбоновую кислоту (**64e**) (2 г, 4,62 ммоль) в DCE (20 мл) и H_2O (10 мл), используя Selectfluor (3,27 г, 9,23 ммоль), фторид калия (1,073 г, 18,47 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**204a**) (334 мг, выход 18%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 1H), 7,20 (тд, J=8,1, 1,4 Гц, 2H), 6,95 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,22-5,13 (м, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,30.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**204b**)

Соединение **204b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**204a**) (334 мг, 0,820 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (307 мг, 1,640 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,82 мл, 3,28 ммоль), трициклогексилфосфин (69,0 мг, 0,246 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (75 мг, 0,082 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (67,0 мг, 0,082 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало

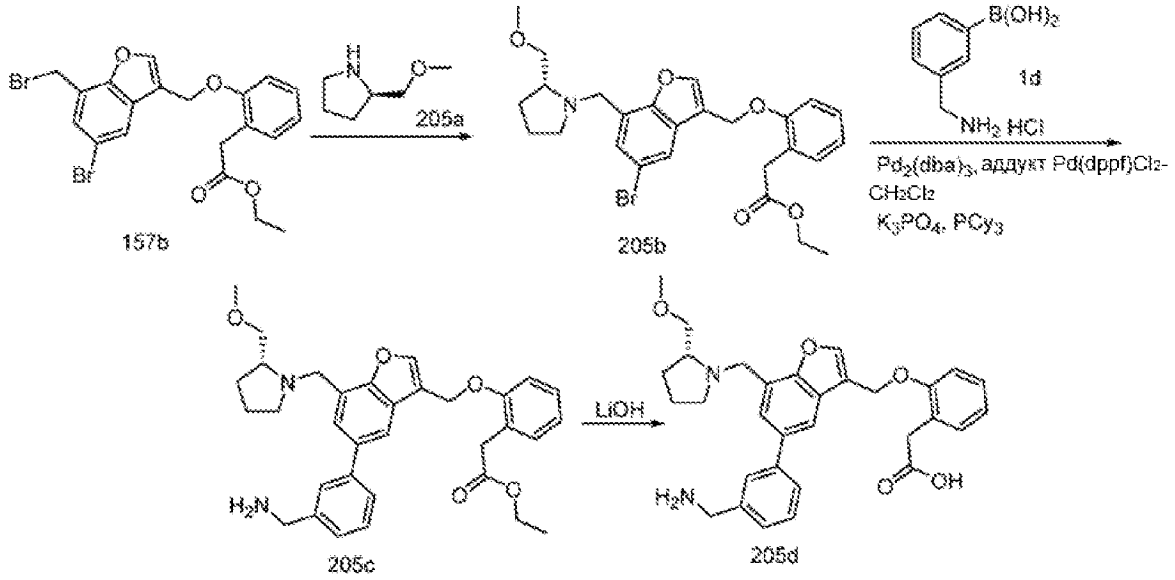
после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**204b**) (90 мг, выход 25%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 434,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**204c**)

Соединение **204c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**204b**)

(90 мг, 0,208 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (103 мг, 2,461 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-фторбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**204c**) (18,5 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,67 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,51 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,16; МС (ИЭР+): 406,2 (М+1); (ИЭР-) 404,1 (М-1).

Схема 205



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**205d**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**205b**)

Соединение **205b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат а (**157b**) (270 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя (R)-2-(метоксиметил)пирролидин (**205a**) (0,193 г, 1,68 ммоль; CAS # 84025-81-0) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] (R)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**205b**) (0,240 г, выход 83%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 516,10 и 518,10 (M+1); МС (ИЭР-): 514,10 и 516,10 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**205c**)

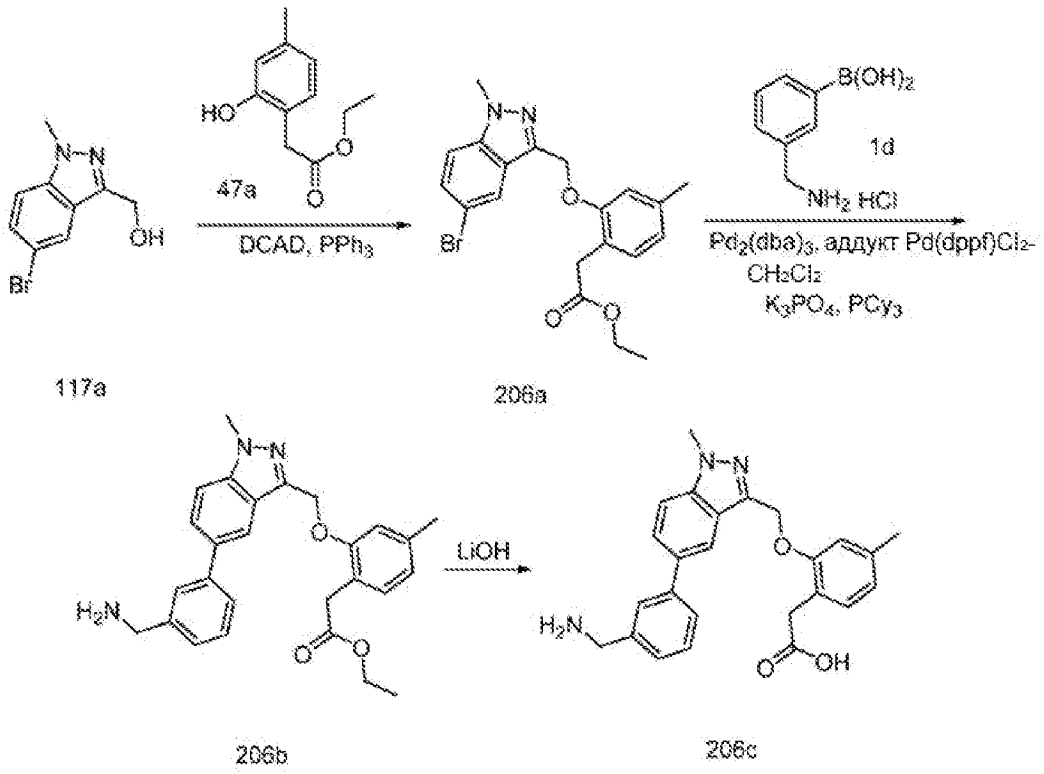
Соединение **205c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**205b**) (240 мг, 0,465 ммоль), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (174 мг, 0,929 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,929 мл, 1,859 ммоль), трициклогексилфосфин (26,1 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,6 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,0 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**205c**) (190 мг, выход 75%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 543,30 (M+1); 565,30 (M+Na); МС (ИЭР-): 541,20 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**205d**)

Соединение **205d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**205c**) (190 мг, 0,350 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (44,1 мг, 1,05 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (R)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**205d**) (70 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,77 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,91-7,79 (м, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,32-7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,90 (дд, J=13,7, 3,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=13,6, 7,3 Гц, 1H), 4,10 (к, J=5,9 Гц, 2H), 3,99-3,85 (м, 2H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 1H), 2,08-1,79 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 1H); МС (ИЭР+): 515,30 (M+1); МС (ИЭР-): 513,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{34}N_2O_5$,2,25HCl.H_2O: C, 60,58; H, 6,27; Cl, 12,98; N, 4,56;

найдено: C, 60,45; H, 6,19; Cl, 12,92; N, 4,52; Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(-) 4,898 [CH_3OH, 0,245].

Схема 206



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**206c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**206a**)

Соединение **206a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанола (**117a**) (730 мг, 3,03 ммоль), трифенилфосфина (953 мг, 3,63 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (**47a**) (618 мг, 3,18 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,334 г, 3,63 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**206a**) (660 мг, выход 52%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,90 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 417,05 и 419,10 (M+1); 439,00 и 441,10 (M+Na); МС (ИЭР-): 415,00 и 417,10 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**206b**)

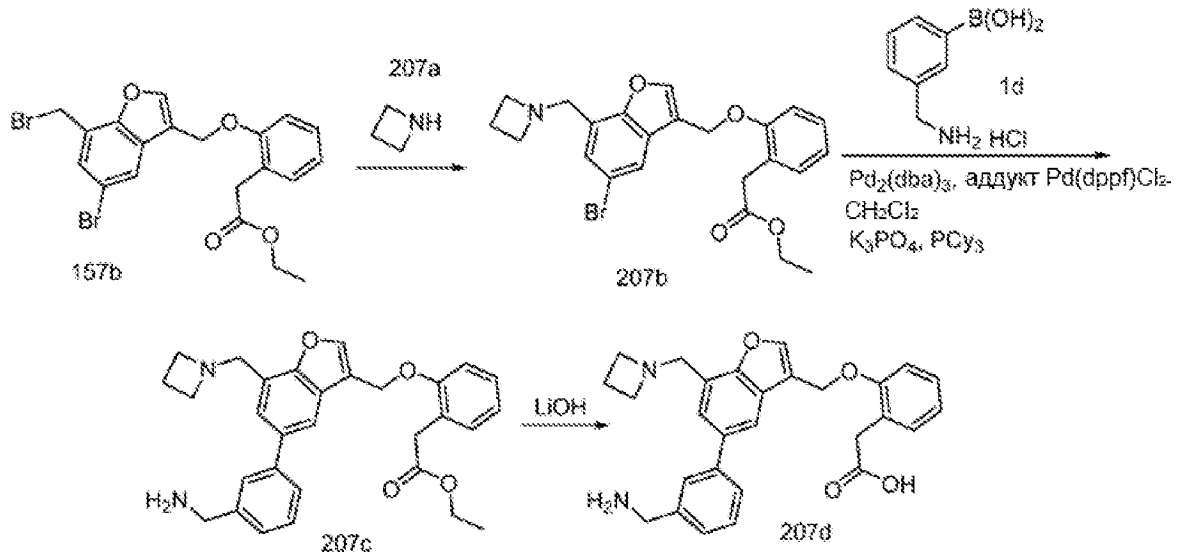
Соединение **206b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**206a**) (330 мг, 0,791 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, соотношение 1:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (296 мг, 1,582 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (1,582 мл, 3,16 ммоль), трициклогексилфосфин (44,4 мг, 0,158 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (64,6 мг, 0,079 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (72,4 мг, 0,079 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**206b**) (250 мг, выход 71%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,08 (д, J=1,3 Гц, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,78 (тд, J=7,1, 1,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); МС (ИЭР-): 442,10 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**206c**)

Соединение **206c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**206b**) (250 мг, 0,564 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (71 мг, 1,691 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**206c**) (145 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,89 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,84-7,71 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,16-4,04 (м, 5H), 3,45 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); МС (ИЭР-): 414,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{25}N_3O_3$,1,1HCl.H_2O: C, 63,40; H, 5,98; Cl, 8,23; N, 8,87; найдено: C, 63,73; H, 5,83; Cl, 8,28; N, 8,86.

Схема 207



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**207d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-(азетидин-1-илметил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**207b**)

Соединение **207b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**) (300 мг, 0,622 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя азетидин (**207a**) (0,107 г, 1,867 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((7-(азетидин-1-илметил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**207b**) (0,210 г, выход 74%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,18 (т, J=7,0 Гц, 4H), 1,98 (п, J=6,9 Гц, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 458,10 и 460,10 (M+1).

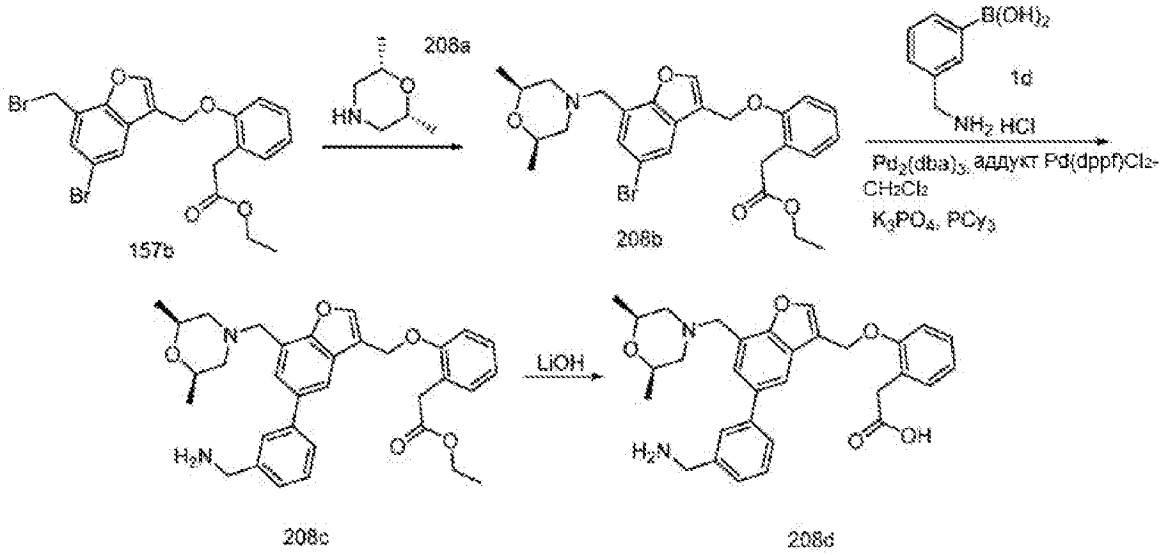
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**207c**)

Соединение **207c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-(азетидин-1-илметил)-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**207b**) (210 мг, 0,458 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, соотношение 1:1), 2 М раствора K_3PO_4 (0,916 мл, 1,833 ммоль), трициклогексилфосфина (25,7 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,0 мг, 0,046 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,4 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**207c**) (140 мг, выход 63%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 485,30 (M+1); 507,20 (M+Na).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**207d**)

Соединение **207d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**207c**) (140 мг, 0,289 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (36,4 мг, 0,867 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(азетидин-1-илметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**207d**) (105 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,54 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03-7,92 (м, 2H), 7,81 (дт, J=7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,6, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 2H), 6,99-6,86 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,21-3,97 (м, 6H), 3,55 (с, 2H), 2,44-2,24 (м, 2H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); МС (ИЭР-): 455,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{28}N_2O_4$,2HCl,2,5H_2O: C, 58,54; H, 6,14; Cl, 12,34; N, 4,88; найдено: C, 58,71; H, 5,80; Cl, 12,28; N, 4,86.

Схема 208



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**208d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**208b**)

Соединение **208b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**) (300 мг, 0,622 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя (2R,6S)-2,6-диметилморфолин (**208a**)(0,215 г, 1,867 ммоль; CAS # 6485-55-8) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**208b**) (0,25 г, выход 78%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 516,10 и 518,10 (M+1); МС (ИЭР-): 514,10 и 516,10 (M-1).

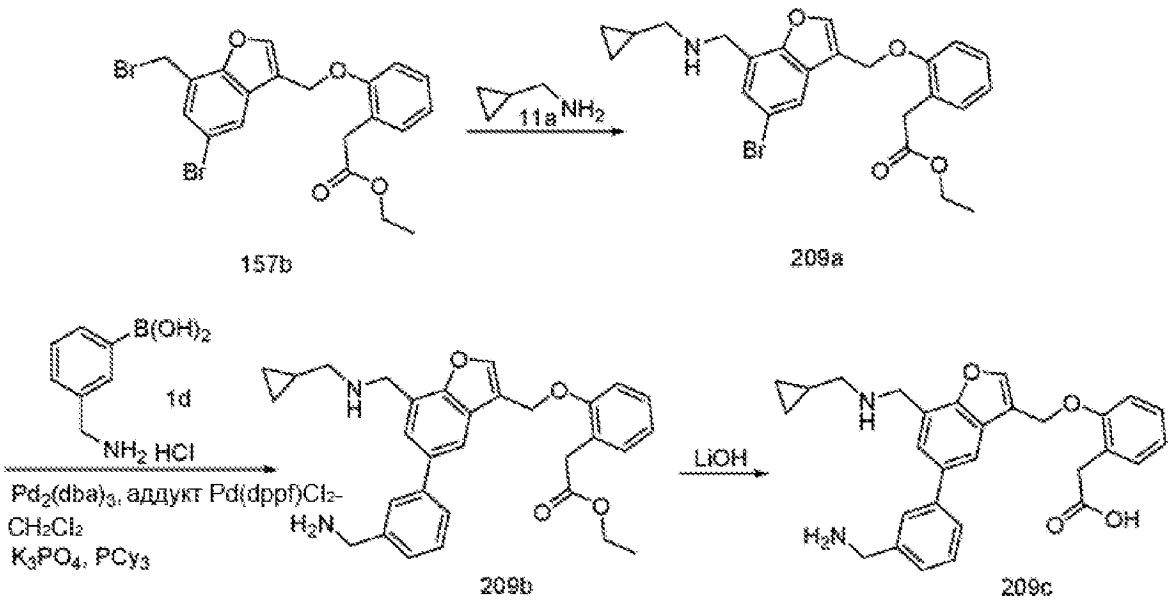
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**208c**)

Соединение **208c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**208b**) (250 мг, 0,484 ммоль), 2 М раствора K_3PO_4 (0,968 мл, 1,936 ммоль), трициклогексилфосфина (27,2 мг, 0,097 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44,3 мг, 0,048 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,5 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**208c**) (140 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 543,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**208d**)

Соединение **208d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**208c**) (140 мг, 0,258 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (32,5 мг, 0,774 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**208d**) (70 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,94 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,55 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,29 (тд, J=7,6, 7,0, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,9, 1,5 Гц, 2H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,17-3,91 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,37-3,27 (м, 2H), 2,95-2,68 (м, 2H), 1,11 (д, J=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 515,20 (M+1); (ИЭР-): 513,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{34}N_2O_5$,1,9HCl,3H_2O: C, 58,37; H, 6,62; Cl, 10,56; N, 4,39; найдено: C, 58,33; H, 6,44; Cl, 10,91; N, 4,36; Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 1,951 [CH_3OH, 0,205].

Схема 209



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**209c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**209a**)

Соединение **209a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**157b**) (300 мг, 0,622 ммоль) в ДМФА (4 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (0,221 г, 3,11 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**209a**) (0,24 г, выход 82%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,19 (тд, J=8,0, 1,4 Гц, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,40 (д, J=6,7 Гц, 2H), 0,98 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95-0,81 (м, 1H), 0,46-0,33 (м, 2H), 0,17-0,03 (м, 2H); МС (ИЭР+): 472,10 и 474,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**209b**)

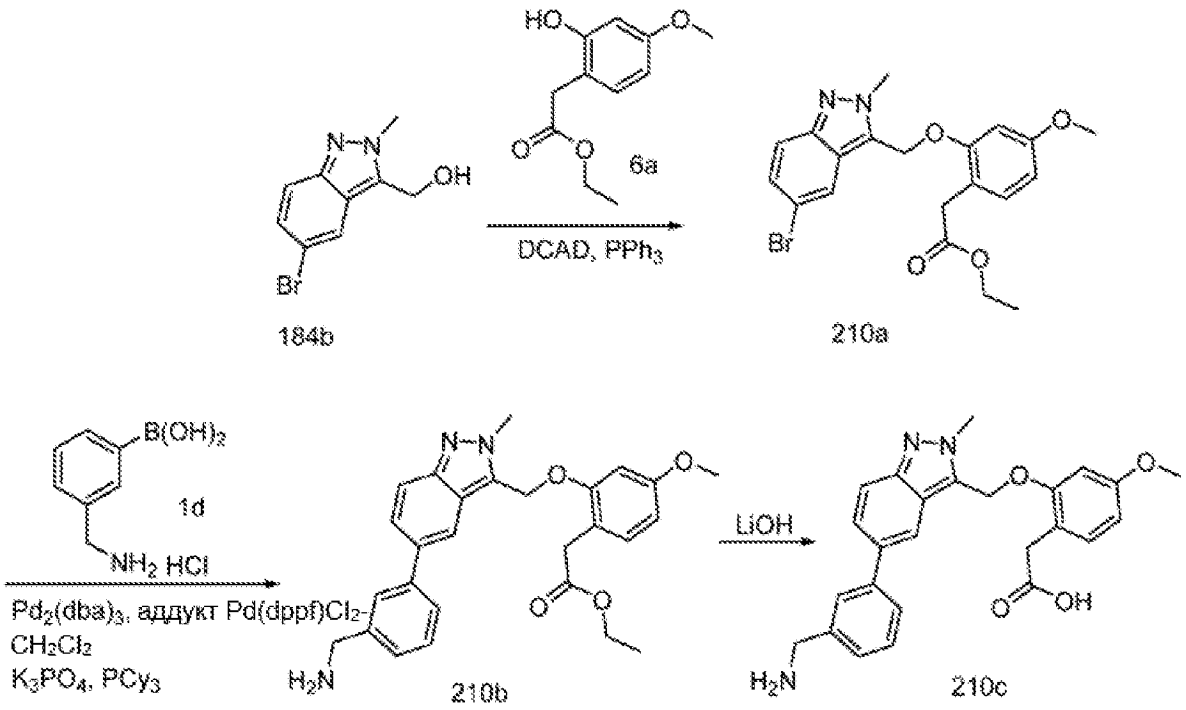
Соединение **209b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**209a**) (240 мг, 0,508 ммоль), 2 М раствора K_3PO_4 (1,016 мл, 2,032 ммоль), трициклогексилфосфина (28,5 мг, 0,102 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (46,5 мг, 0,051 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (41,5 мг, 0,051 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-

(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**209b**) (150 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 2H), 7,28-7,16 (м, 3H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,73 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,44 (д, J=6,6 Гц, 2H), 0,97-0,89 (м, 1H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,45-0,34 (м, 2H), 0,13-0,03 (м, 2H); МС (ИЭР+): 499,30 (M+1); 521,20 (M+Na).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**209c**)

Соединение **209c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**209b**) (150 мг, 0,301 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (37,9 мг, 0,903 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**209c**) (80 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,71 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,31-8,15 (м, 2H), 8,15-7,95 (м, 2H), 7,83 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,6, 7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,49 (т, J=5,8 Гц, 2H), 4,19-4,01 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,04-2,87 (м, 2H), 1,30-1,11 (м, 1H), 0,68-0,54 (м, 2H), 0,47-0,37 (м, 2H); МС (ИЭР+): 471,20 (M+1); МС (ИЭР-): 469,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{30}N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 60,11; H, 6,26; Cl, 12,23; N, 4,83; найдено: C, 60,13; H, 6,12; Cl, 12,12; N, 4,83.

Схема 210



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**210c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**210a**)

Соединение **210a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метанола (**184b**) (250 мг, 1,037 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (326 мг, 1,244 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (229 мг, 1,089 ммоль) раствор DCAD (457 мг, 1,244 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**210a**) (100 мг, выход 22%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 433,00 и 435,05 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**210b**)

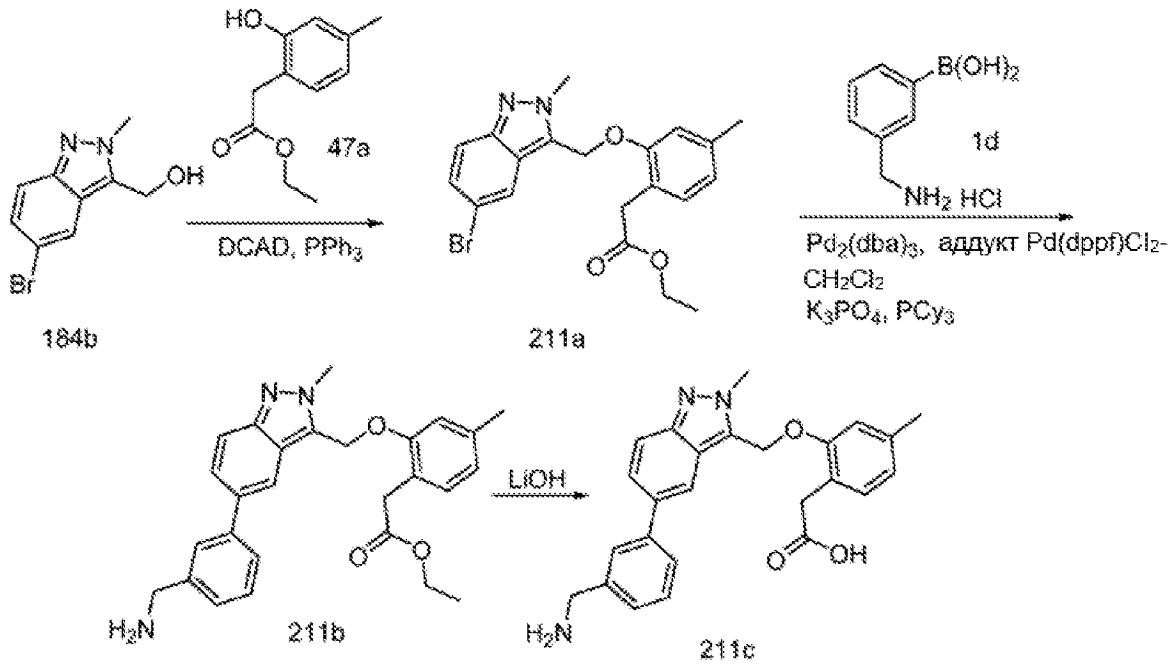
Соединение **210b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**210a**) (100 мг, 0,231 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (87 мг, 0,462 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,462 мл, 0,923 ммоль), трициклогексилфосфин (12,94 мг, 0,046 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (21,13 мг, 0,023 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (18,85 мг, 0,023 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-

4-метоксифенил)ацетат (**210b**) (80 мг, выход 75%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 460,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**210c**)

Соединение **210c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**210b**) (80 мг, 0,174 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя гидрат гидроксида лития (21,92 мг, 0,522 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**210c**) (55 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,26 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,40 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,20 (M+1); МС (ИЭР-): 430,10 (M-1).

Схема 211



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**211c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**211a**)

Соединение **211a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метанола (**184b**) (250 мг, 1,037 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (326 мг, 1,244 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-

метилфенил)ацетат (**47a**) (211 мг, 1,089 ммоль), раствора DCAD (457 мг, 1,244 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**211a**) (200 мг, выход 46%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 439,00 и 441,05 (M+Na); МС (ИЭР-): 415,00 (M-1).

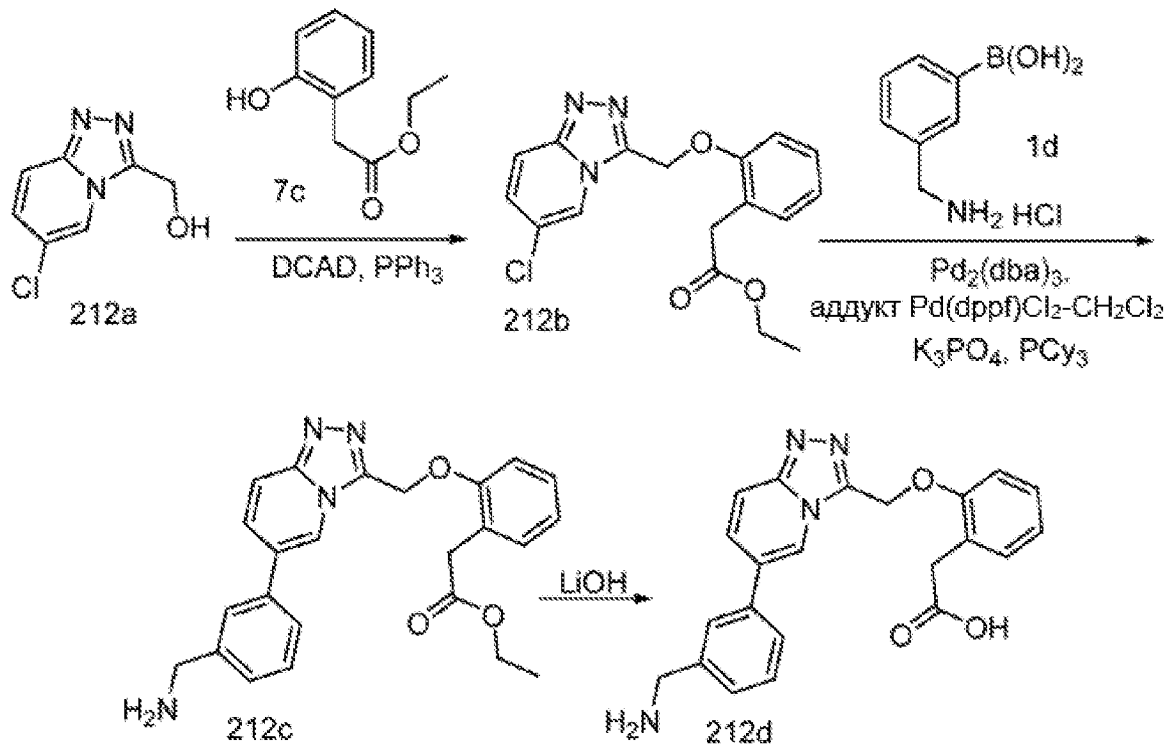
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**211b**)

Соединение **211b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**211a**) (200 мг, 0,479 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (180 мг, 0,959 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,959 мл, 1,917 ммоль), трициклогексилфосфин (26,9 мг, 0,096 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43,9 мг, 0,048 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (39,1 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**211b**) (150 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 444,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**211c**)

Соединение **211c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**211b**) (150 мг, 0,338 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (42,6 мг, 1,015 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**211c**) (70 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,19 (с, 3H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); МС (ИЭР-): 414,15 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{25}N_3O_3$,1,3HCl. 2,25H_2O: C, 59,65; H, 6,17; Cl, 9,16; N, 8,35; найдено: C, 59,70; H, 6,08; Cl, 9,28; N, 8,27.

Схема 212



Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**212d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212b**)

Соединение **212b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метанола (**212a**) (500 мг, 2,72 ммоль; CAS # 1781171-55-8) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (857 мг, 3,27 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (515 мг, 2,86 ммоль), раствор DCAD (1200 мг, 3,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**212b**) (600 мг, выход 64%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,75 (дд, J=1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=9,8, 1,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=9,8, 1,9 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (ддд, J=7,4, 5,7, 2,8 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,86 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 346,10 и 348,05 (M+1); МС (ИЭР-): 344,10 и 346,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212c**)

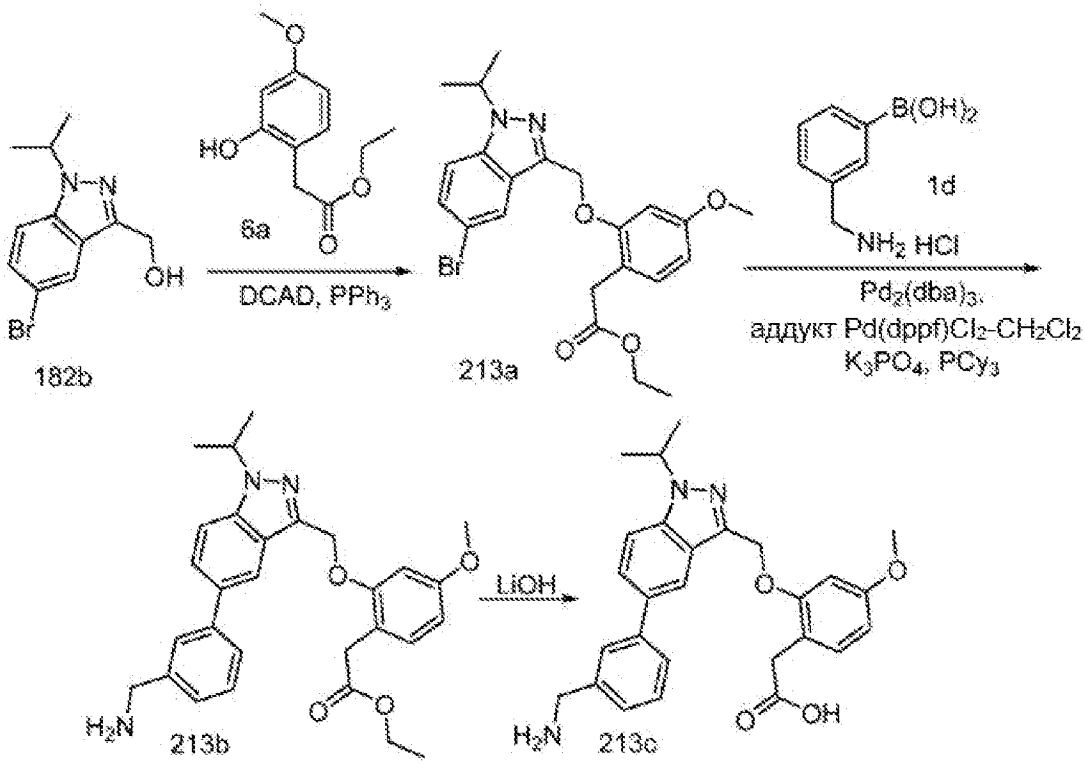
Соединение **212c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((6-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212b**) (400 мг, 1,157 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (434 мг, 2,314 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,314 мл, 4,63 ммоль), трициклогексилфосфин (64,9 мг, 0,231 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (106 мг, 0,116 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (94 мг, 0,116 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**212c**) (280 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 417,20 (M+1); МС (ИЭР-): 415,15 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**212d**)

Соединение **212d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212c**) (280 мг, 0,672 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (169 мг, 4,03 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((6-(3-(аминометил)фенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**212d**) (125 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,25 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 1H), 8,76 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,20-8,08 (м, 2H), 7,87 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=8,2, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,03-6,89 (м, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,23-3,96 (м, 2H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 389,20 (M+1); МС (ИЭР-): 387,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{22}H_{20}N_4O_3$,2,05HCl. $2H_2O$: C, 52,93; H, 5,26; Cl, 14,56; N, 11,22; найдено: C, 53,07; H, 5,01; Cl, 14,71; N, 11,32.

Схема 213



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**213c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**213a**)

Соединение **213a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (320 мг, 1,189 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (374 мг, 1,427 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (262 мг, 1,248 ммоль), раствор DCAD (524 мг, 1,427 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**213a**) (320 мг, выход 58%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 461,10 и 463,10 (M+1), 483,10 и 485,10 (M+Na); МС (ИЭР-): 459,00 и 461,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**213b**)

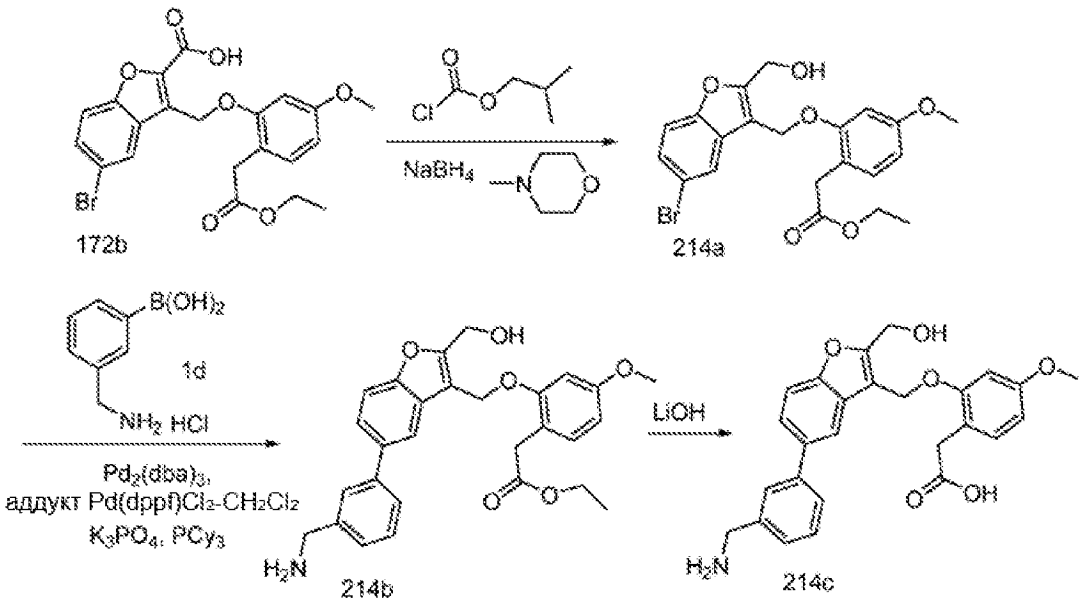
Соединение **213b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**213a**) (320 мг, 0,694 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (260 мг, 1,387 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,387 мл, 2,77 ммоль), трициклогексилфосфин (38,9 мг, 0,139 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63,5 мг, 0,069 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (56,6 мг, 0,069 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**213b**) (220 мг, выход 65%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,10-4,93 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,67 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,79 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 488,30 (M+1); МС (ИЭР-): 486,25 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**213c**)

Соединение **213c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**213b**) (220 мг, 0,451 ммоль) в ТГФ/MeOH (2 мл каждый), используя гидрат гидроксида лития (56,8 мг, 1,354 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-

изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**213c**) (85 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,07 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,16-4,94 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 460,20 (M+1); МС (ИЭР-): 458,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{29}N_3O_4.HCl.H_2O$: C, 63,09; H, 6,28; Cl, 6,90; N, 8,17; найдено: C, 63,20; H, 6,12; Cl, 6,75; N, 8,21.

Схема 214



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**214c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**214a**)

Соединение **214a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)метил)бензофуран-2-карбоновой кислоты (**172b**) (1,16 г, 2,504 ммоль), используя N-метилморфолин (0,330 мл, 3,00 ммоль), изобутилхлорформиат (0,395 мл, 3,00 ммоль) в ТГФ (8 мл) и раствор $NaBH_4$ (0,284 г, 7,51 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**214a**) (650 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-

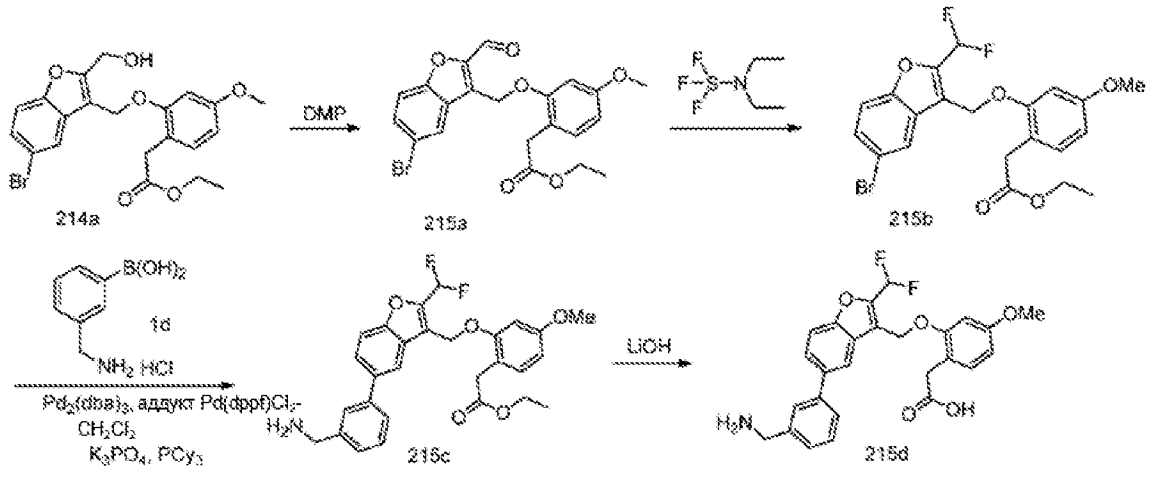
(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**214b**)

Соединение **214b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**214a**) (500 мг, 1,113 ммоль) в диоксане (30 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (417 мг, 2,226 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,113 мл, 4,45 ммоль), трициклогексилфосфин (94 мг, 0,334 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (102 мг, 0,111 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (91 мг, 0,111 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**214b**) (270 мг, выход 51%) в виде коричневого масла; МС (ИЭР+): 476,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**214c**)

Соединение **214c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**214b**) (270 мг, 0,568 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (140 мг, 3,34 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**214c**) (65 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,98 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79-7,62 (м, 3H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,58 (т, J=6,0 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 5,32 (с, 2H), 4,69 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (с, 2H); МС (ИЭР+): 448,2 (M+1); (ИЭР-): 446,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_6.HCl.H_2O$: C, 62,21; H, 5,62; Cl, 7,06; N, 2,79; найдено: C, 62,59; H, 5,62; Cl, 7,41; N, 3,05.

Схема 215



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**215d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215a**)

Соединение **215a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 141, из этил-2-(2-((5-бром-2-(гидроксиметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**214a**) (650 мг, 1,447 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя периодинан Десса-Мартина (DMP) (736 мг, 1,736 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**215a**) (380 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,18 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 469,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215b**)

Соединение **215b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 139, из этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215a**) (500 мг, 1,118 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифторид диэтиламиносеры (DAST, 0,192 мл, 1,453 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**215b**) (150 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 491,00 (M+Na).

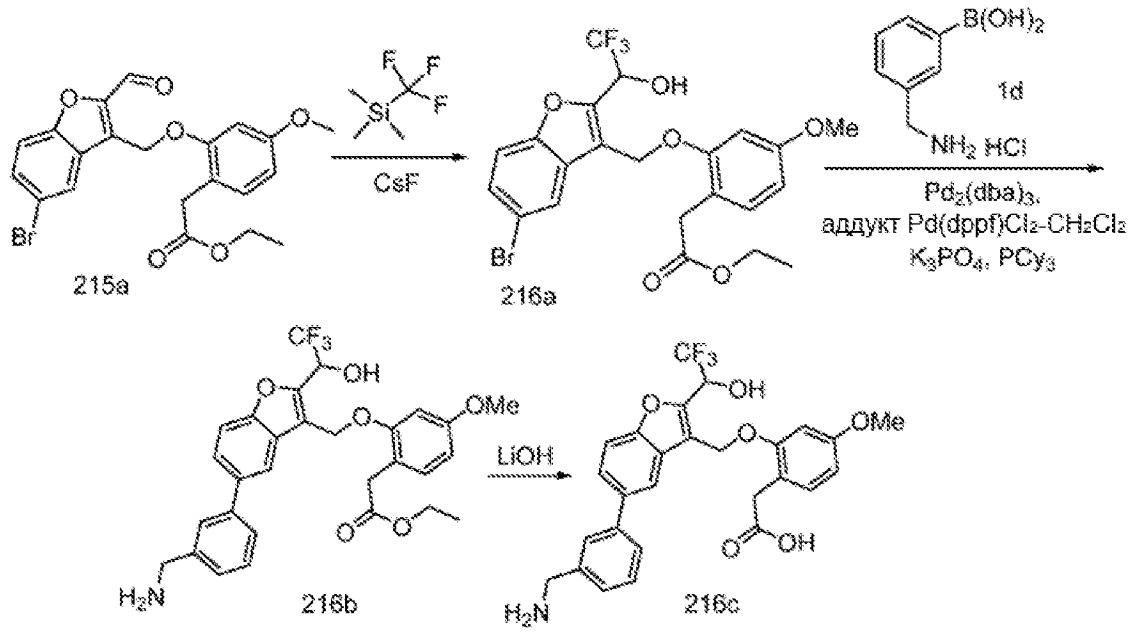
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215c**)

Соединение **215c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215b**) (150 мг, 0,320 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (120 мг, 0,639 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,320 мл, 1,279 ммоль), трициклогексилфосфин (26,9 мг, 0,096 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (29,3 мг, 0,032 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (26,1 мг, 0,032 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**215c**) (136 мг, выход 86%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 496,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**215d**)

Соединение **215d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215c**) (136 мг, 0,274 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (40,2 мг, 0,959 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**215d**) (35 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,97-7,30 (м, 7H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,44 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,58, -115,76; МС (ИЭР+): 468,10 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{23}F_2NO_5$,1,1HCl,0,5H2O: C, 60,45; H, 4,90; Cl, 7,55; N, 2,71; найдено: C, 60,30; H, 4,90; Cl, 7,35; N, 2,97.

Схема 216



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**216c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**216a**)

Соединение **216a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 140, из этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215a**) (1 г, 2,236 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), используя триметил(трифторметил)силан (0,413 г, 2,91 ммоль), CsF (0,340 г, 2,236 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-

ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**216a**) (800 мг, выход 69%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 539,0 и 541,0 (М+1); (ИЭР-) 515,0 и 517,0 (М-1).

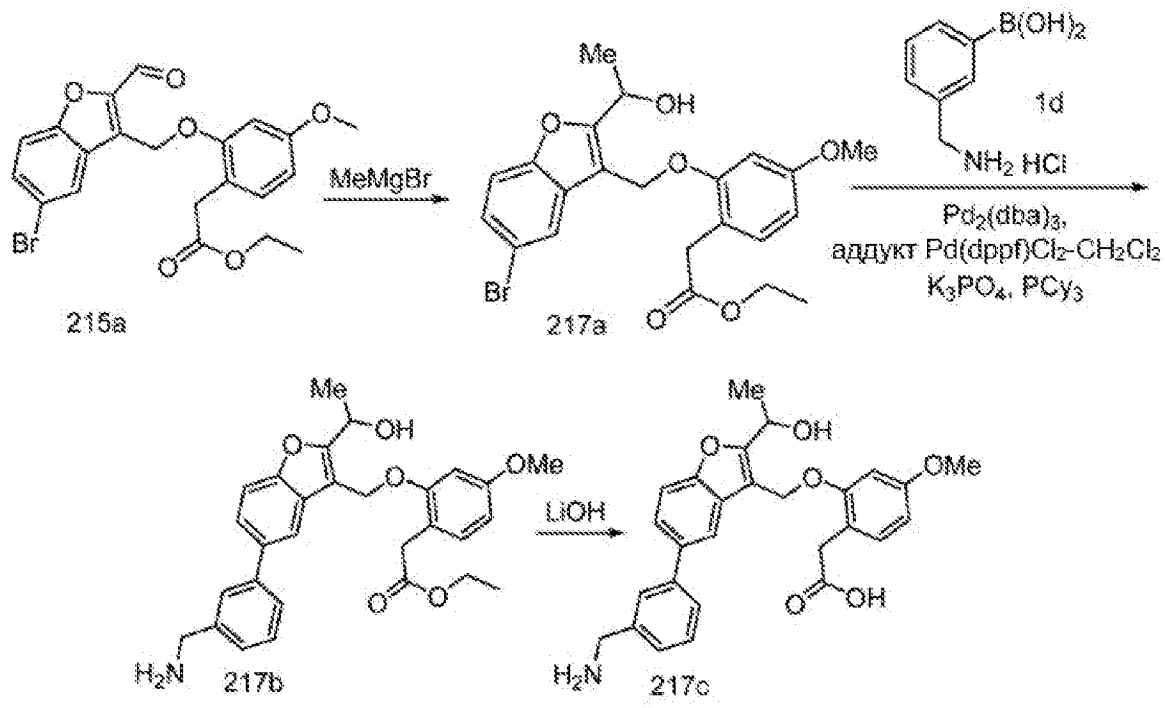
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**216b**)

Соединение **216b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**216a**) (800 мг, 1,547 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (580 мг, 3,09 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,547 мл, 6,19 ммоль), трициклогексилфосфин (130 мг, 0,464 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (142 мг, 0,155 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (126 мг, 0,155 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**216b**) (400 мг, выход 48%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 544,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**216c**)

Соединение **216c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**216b**) (400 мг, 0,736 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (195 мг, 4,64 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**216c**) (240 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,05 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 3H), 7,58-7,44 (м, 2H), 7,36 (д, J=6,0 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,57-5,30 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -75,10; МС (ИЭР+): 516,0 (М+1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{24}F_3NO_6$.HCl,0,75H_2O: C, 57,35; H, 4,72; Cl, 6,27; N, 2,48; найдено: C, 57,56; H, 4,71; Cl, 5,97; N, 2,69.

Схема 217



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**217c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**217a**)

Соединение **217a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-7 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-бром-2-формилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**215a**) (3 г, 6,71 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя метилмагнийбромид (5,27 мл, 7,38 ммоль; 1,4 М в ТГФ) и перемешивая при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**217a**) (2,4 г, выход 77%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,63 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,37-5,20 (м, 2H), 5,17-5,02 (м, 1H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 1,46 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,10 и 487,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**217b**)

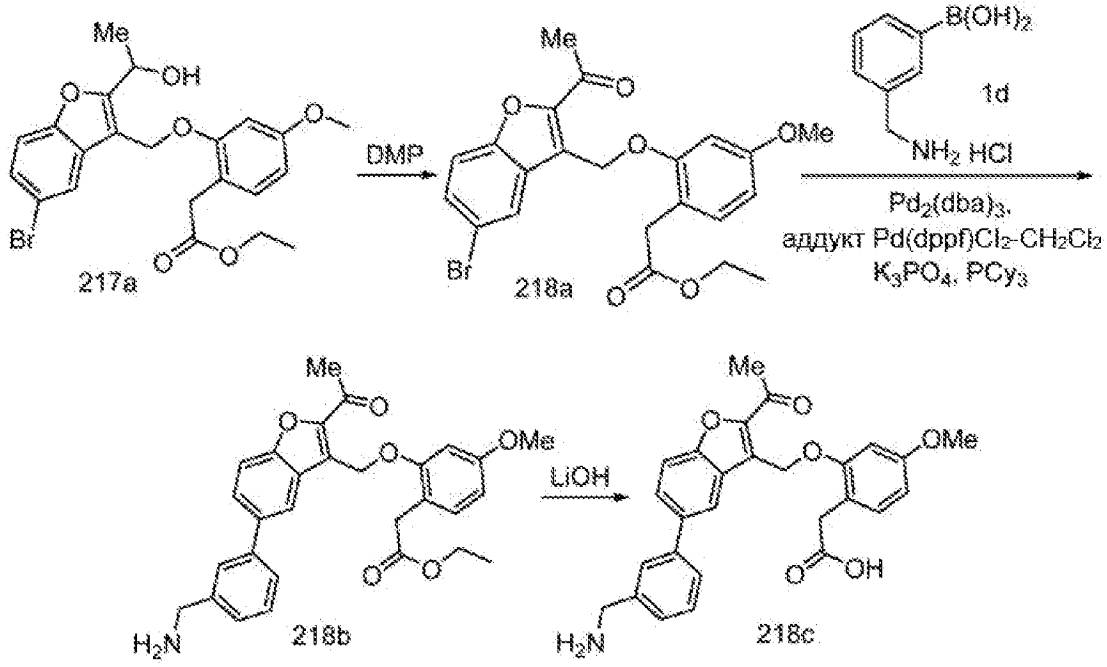
Соединение **217b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**217a**) (500 мг, 1,079 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (405 мг, 2,158 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,079 мл, 4,32 ммоль), трициклогексилфосфин (91 мг, 0,324 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (99 мг, 0,108 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (88 мг, 0,108 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**217b**) (100 мг, выход 19%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 490,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**217c**)

Соединение **217c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**217b**) (100 мг, 0,204 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (136 мг, 3,24 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**217c**) (4,8 мг, выход 1%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,25 (с, 3H), 7,97 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,68 (м, 2H), 7,64 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,57-6,47 (м, 1H), 5,59 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,35 (к, J=11,9 Гц, 2H), 5,20-5,07 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 1,48 (д, J=6,5 Гц, 3H); (ИЭР+): 462,2 (M+1).

Схема 218



Получение 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**218c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**218a**)

Соединение **218a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 141, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**217a**) (1,6 г, 3,45 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя периодинан Десса-Мартина (DMP, 2,051 г, 4,83 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**218a**) (1,3 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H); (ИЭР+): 483,0 (M+Na).

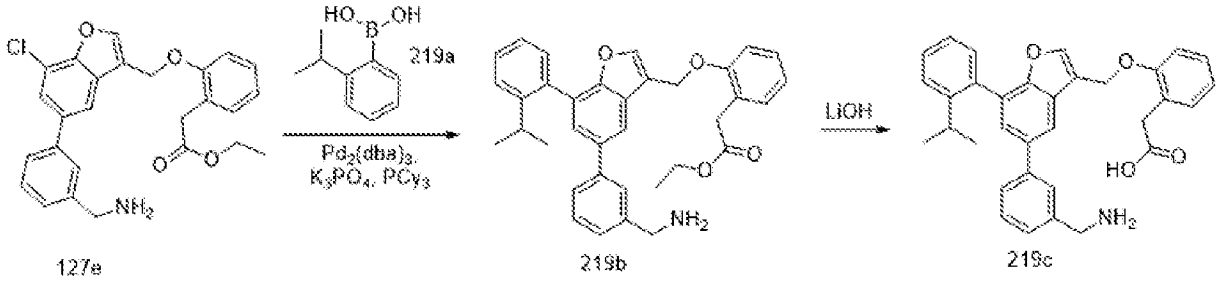
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**218b**)

Соединение **218b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-ацетил-5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**218a**) (500 мг, 1,084 ммоль) в диоксане (30 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (406 мг, 2,168 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,320 мл, 1,279 ммоль), трициклогексилфосфин (91 мг, 0,325 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (23,07 мг, 0,108 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (89 мг, 0,108 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**218b**) (300 мг, выход 57%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 488,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**218c**)

Соединение **218c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**218b**) (300 мг, 0,615 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (136 мг, 3,25 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-ацетил-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**218c**) (2,5 мг, выход 0,502%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,93-7,85 (м, 3H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,66 (с, 3H); (ИЭР+): 460,2 (M+1).

Схема 219



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**219c**)

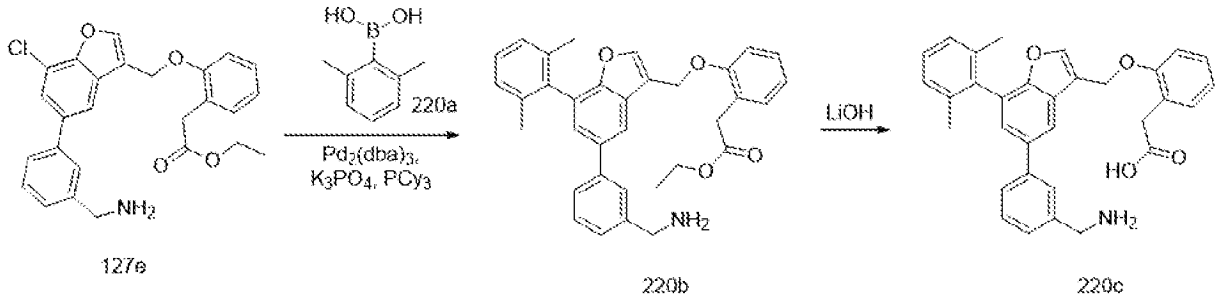
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**219b**)

Соединение **219b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (350 мг, 0,778 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (2-изопропилфенил)бороновую кислоту (**219a**) (159 мг, 0,972 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,778 мл, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфин (43,6 мг, 0,156 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (71,2 мг, 0,078 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**219b**) (120 мг, выход 29%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 534,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**219c**)

Соединение **219c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**219b**) (120 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (28,3 мг, 0,675 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-изопропилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**219c**) (35,7 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,32 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 5H), 7,36-7,28 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,94 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,85-2,69 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H); (ИЭР+): 506,20 (M+1).

Схема 220



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220c**)

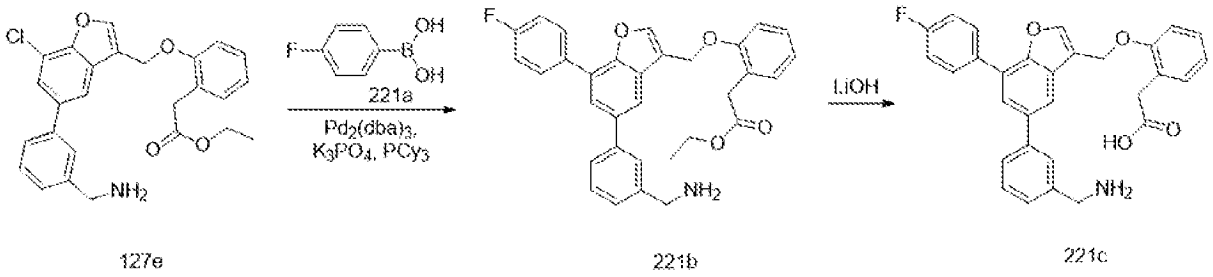
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**220b**)

Соединение **220b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (350 мг, 0,778 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (2,6-диметилфенил)бороновую кислоту (**220a**) (146 мг, 0,972 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,778 мл, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфин (43,6 мг, 0,156 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (71,2 мг, 0,078 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**220b**) (168 мг, выход 42%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 520,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220c**)

Соединение **220c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**220b**) (168 мг, 0,323 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (40,7 мг, 0,970 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,6-диметилфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220c**) (34,8 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,26 (с, 2H, D2O обменивающийся), 8,06 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,82 (дт, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 6H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,00 (с, 6H); МС (ИЭР+): 492,20 (М+1).

Схема 221



127e 221b 221c

Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**221c**)

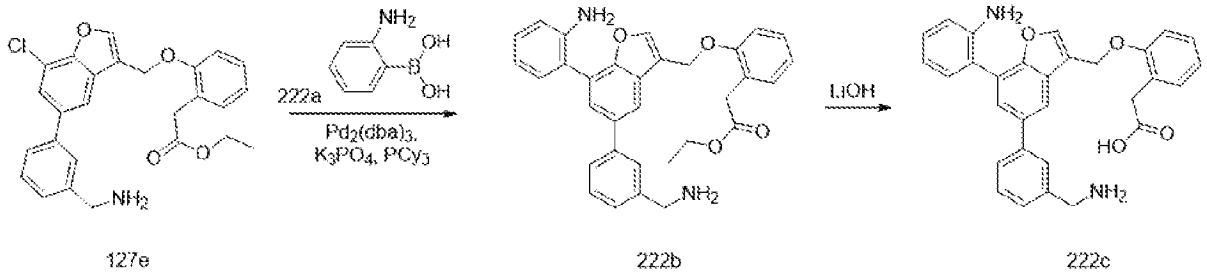
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**221b**)

Соединение **221b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (350 мг, 0,778 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (4-фторфенил)бороновую кислоту (**221a**) (136 мг, 0,972 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,778 мл, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфин (43,6 мг, 0,156 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (71,2 мг, 0,078 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**221b**) (375 мг, выход 95%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 510,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**221c**)

Соединение **221c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**221b**) (375 мг, 0,736 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (93 мг, 2,208 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(4-фторфенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**221c**) (325 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,44 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,22 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 4H), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 3H), 7,32-7,18 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,78; МС (ИЭР+): 482,20 (M+1).

Схема 222



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**222c**)

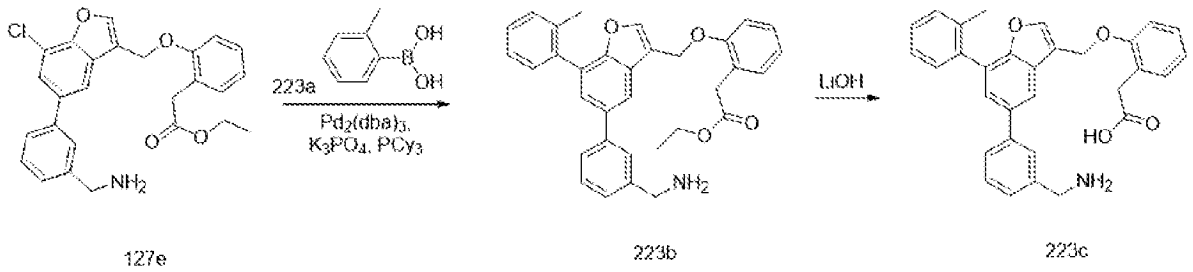
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**222b**)

Соединение **222b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (280 мг, 0,622 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (2-аминофенил)бороновую кислоту (**222a**) (107 мг, 0,778 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,622 мл, 2,489 ммоль), трициклогексилфосфин (34,9 мг, 0,124 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,0 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**222b**) (168 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 507,30 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**222c**)

Соединение **222c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**222b**) (150 мг, 0,296 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (37,3 мг, 0,888 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-аминофенил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**222c**) (2,3 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,14 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,37-7,16 (м, 5H), 6,95 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 3H), 5,36 (с, 2H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,47 (с, 2H); (ИЭР+): 479,20 (М+1).

Схема 223



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223c**)

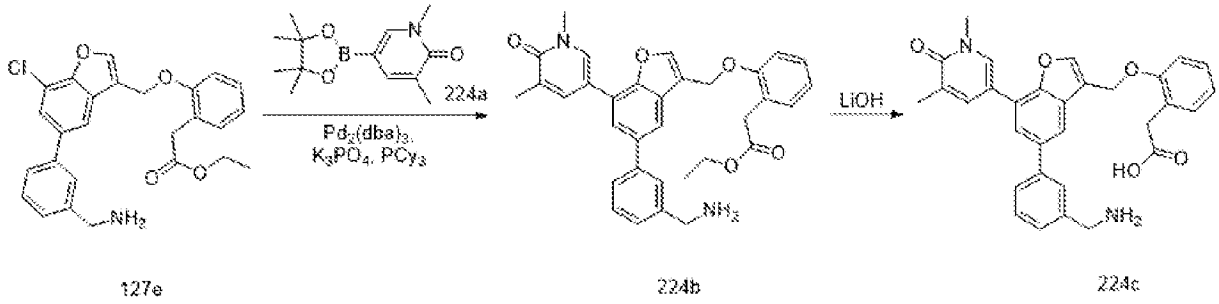
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**223b**)

Соединение **223b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (350 мг, 0,778 ммоль) в диоксане (12 мл), используя о-толилбороновую кислоту (**223a**) (132 мг, 0,972 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,778 мл, 3,11 ммоль), трициклогексилфосфин (43,6 мг, 0,156 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (71,2 мг, 0,078 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**223b**) (80 мг, выход 20%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 506,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223c**)

Соединение **223c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**223b**) (80 мг, 0,158 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (19,92 мг, 0,475 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(о-толил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223c**) (21,9 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40-8,11 (м, 3H, D_2O обменивающийся), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,81 (м, 2H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 4H), 7,22-7,12 (м, 3H), 6,87 (тд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,12 (с, 3H); МС (ИЭР+): 478,20 (М+1).

Схема 224



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224c**)

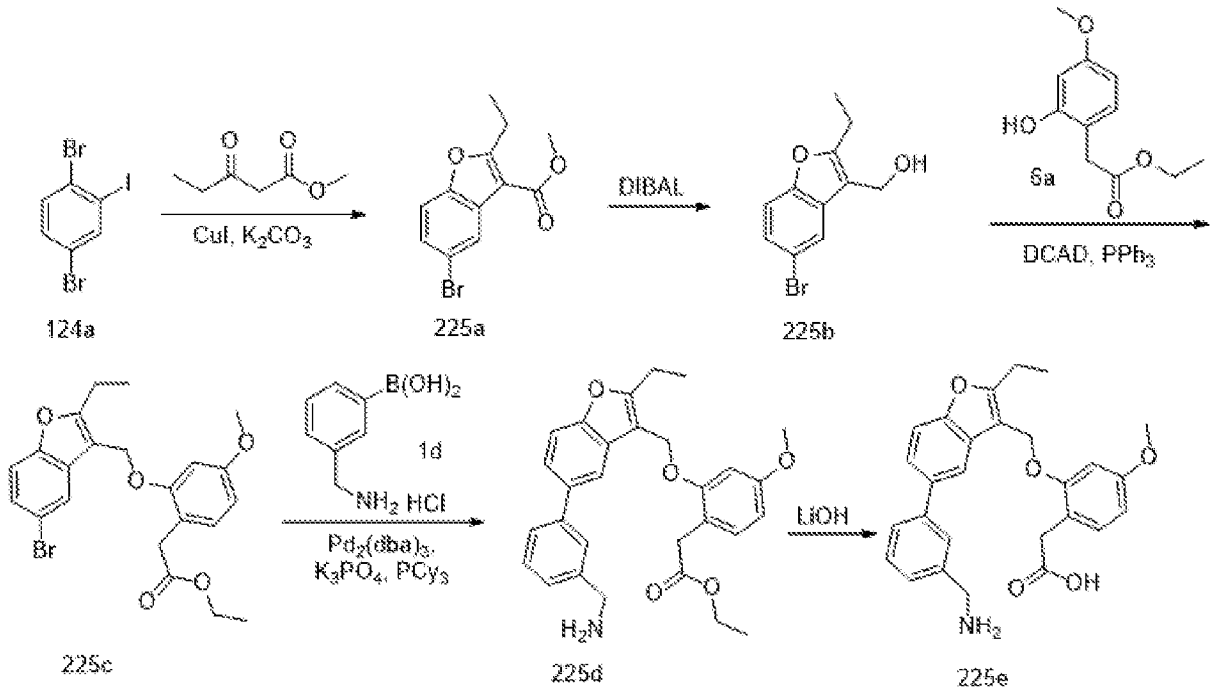
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**224b**)

Соединение **224b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (280 мг, 0,622 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (**224a**) (194 мг, 0,778 ммоль; CAS # 1425045-01-7), 4 M раствор K_3PO_4 (0,622 мл, 2,489 ммоль), трициклогексилфосфин (34,9 мг, 0,124 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,0 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**224b**) (168 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224c**)

Соединение **224c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**224b**) (117 мг, 0,218 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (27,4 мг, 0,654 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224c**) (69 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,32 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,24-4,06 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 2,14 (с, 3H); (ИЭР+): 509,20 (M+1); 507,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{28}N_2O_5$.HCl,2H_2O: C, 64,08; H, 5,72; Cl, 6,10; N, 4,82; найдено: C, 64,14; H, 5,43; Cl, 5,96; N, 4,74.

Схема 225



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**225e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-этилбензофуран-3-карбоксилата (**225a**)

Соединение **225a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 124, из 1,4-дибром-2-иодбензола (**124a**) (25 г, 69,1 ммоль) в ТГФ (250 мл), используя метил-3-оксопентаноат (13,01 мл, 104 ммоль), иодид меди (I) (2,63 г, 13,82 ммоль), карбонат калия (47,7 г, 345 ммоль) и нагревая при 80°C в течение 15 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил-5-бром-2-этилбензофуран-3-карбоксилат (**225a**) (880 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,17 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H); (ИЭР+): 283,10 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метанола (**225b**)

Соединение **225b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-4 Схемы 3, из метил-5-бром-2-этилбензофуран-3-карбоксилата (**225a**) (9,25 г, 32,7 ммоль), используя DIBAL (1M в ДХМ) (82 мл, 82 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метанол (**225b**) (5,011 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,81 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**225c**)

Соединение **225c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метанола (**225b**) (2 г, 7,84 ммоль) в ДХМ (80 мл), используя трифенилфосфин (2,262 г, 8,62 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (1,813 г, 8,62 ммоль), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 3,17 г, 8,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 90 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**225c**) (2,5 г, выход 71%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,89 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H); (ИЭР+): 447,00 (M+1).

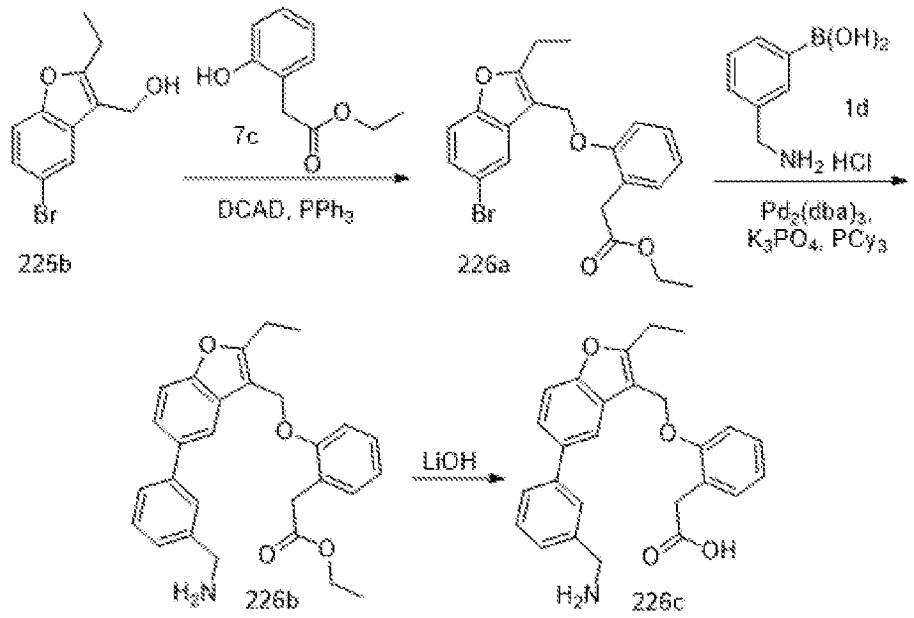
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**225d**)

Соединение **225d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**225c**) (250 мг, 0,559 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (105 мг, 0,699 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,559 мл, 2,236 ммоль), трициклогексилфосфин (31,3 мг, 0,112 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,2 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**225d**) (75 мг, выход 28%) (ИЭР+): 474,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**225e**)

Соединение **225e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**225d**) (70 мг, 0,148 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (18,61 мг, 0,443 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**225e**) (63,8 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,95 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,54-7,38 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,91 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 446,20 (M+1); (ИЭР-): 444,20 (M-1).

Схема 226



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226c**)

Стадия-1, Получение этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226a**)

Соединение **226a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метанола (**225b**) (0,5 г, 1,96 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (0,565 г, 2,156 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,389 г, 2,156 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,792 г, 2,156 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**226a**) (375 мг, выход 46%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 417,10 (M+1).

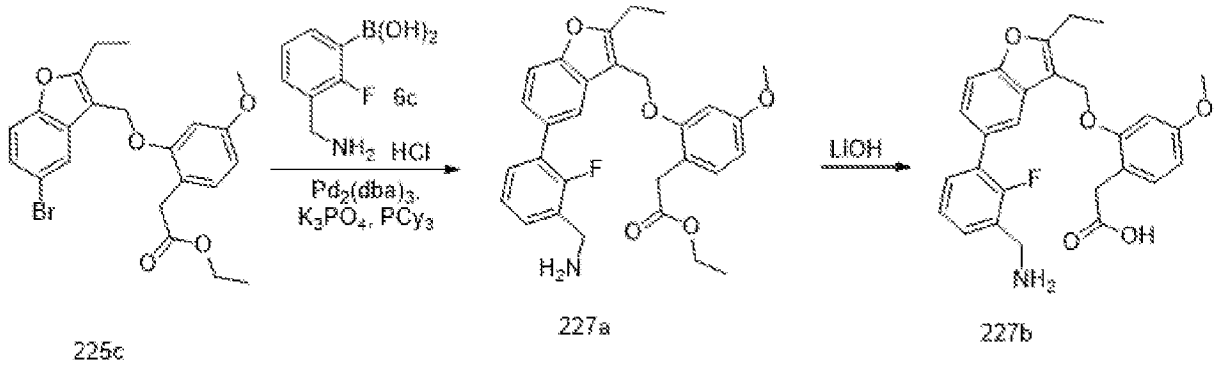
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226b**)

Соединение **226b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226a**) (370 мг, 0,887 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (167 мг, 1,108 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,887 мл, 3,55 ммоль), трициклогексилфосфин (49,7 мг, 0,177 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (81 мг, 0,089 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**226b**) (115 мг, выход 29%); (ИЭР+): 444,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226c**)

Соединение **226c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226b**) (109 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (30,9 мг, 0,737 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226c**) (97,5 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,19 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,90 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); (ИЭР-): 414,10 (M-1).

Схема 227



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**227b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**227a**)

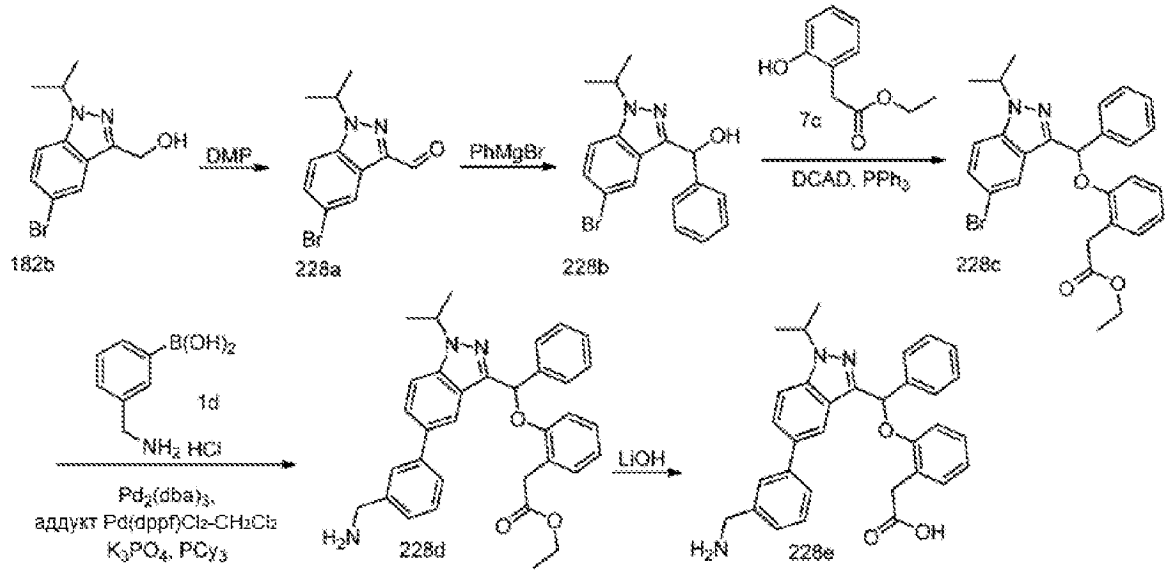
Соединение **227a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**225c**) (250 мг, 0,559 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (118 мг, 0,699 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,559 мл, 2,236 ммоль), трициклогексилфосфин (31,3 мг, 0,112 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,2 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**227a**) (250 мг, 0,559 ммоль); (ИЭР+): 492,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**227b**)

Соединение **227b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**227a**)(240 мг, 0,488 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя

раствор гидрата гидроксида лития (61,5 мг, 1,465 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**227b**) (30 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,80 (с, 1H), 7,68-7,49 (м, 3H), 7,44 (дт, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 2,91 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,26; (ИЭР+): 464,20 (M+1); (ИЭР-): 462,10 (M-1).

Схема 228



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228e**)

Стадия-1: Получение 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбальдегида (**228a**)

Соединение **228a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 141, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (2 г, 7,43 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя периодинан Десса-Мартина (DMP, 3,78 г, 8,92 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбальдегид (**228a**) (1,57 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,15 (с, 1H), 8,26 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,01-7,87 (м, 1H), 7,68 (дт, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 5,20 (гепт., J=6,6 Гц, 1H), 1,54 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 267,00 и 269,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метанола (**228b**)

Соединение **228b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-7

Схемы 3, из 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбальдегида (**228a**) (500 мг, 1,872 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя фенилмагнийбромид (1M в ТГФ) (0,811 мл, 2,433 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метанол (**228b**) (520 мг, выход 80%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 3H), 7,32 (дд, J=8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,27-7,16 (м, 1H), 6,20 (д, J=4,2 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 6,06 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,94 (п, J=6,6 Гц, 1H), 1,46 (дд, J=6,6, 1,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 345,10 и 347,05 (M+1); (ИЭР-): 343,00 и 345,05 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетата (**228c**)

Соединение **228c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метанола (**228b**) (500 мг, 1,448 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (456 мг, 1,738 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (274 мг, 1,521 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 638 мг, 1,738 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетат (**228c**) (100 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 507,10 и 509,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетата (**228d**)

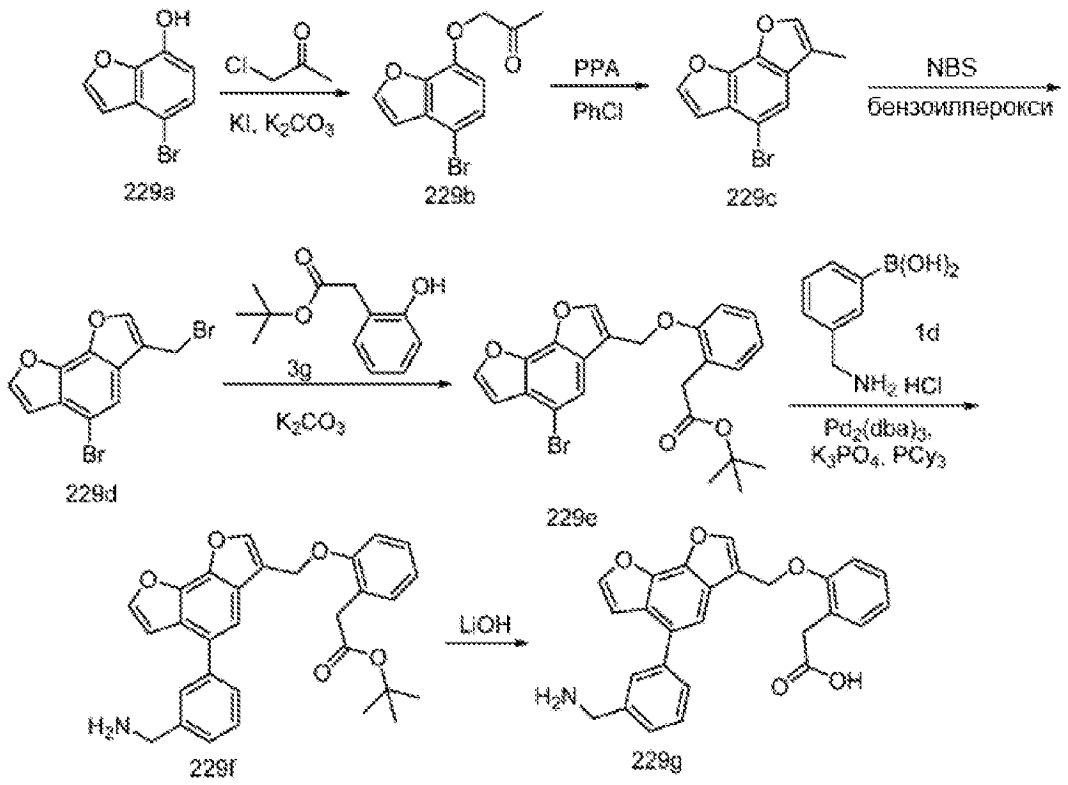
Соединение **228d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетата (**228c**) (100 мг, 0,197 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (73,9 мг, 0,394 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,394 мл, 0,788 ммоль), трициклогексилфосфин (11,05 мг, 0,039 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (18,05 мг, 0,020 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(16,09 мг, 0,020 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетат (**228d**) (50 мг, выход 48%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 534,30 (M+1); МС (ИЭР-): 532,30 (M-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228e**)

Соединение **228e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)ацетата (**228d**) (50 мг, 0,094 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (23,59 мг, 0,562 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с

помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)(фенил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228e**) (5 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,30 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 5H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,01 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,75 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,14-4,83 (м, 1H), 4,21-3,97 (м, 2H), 3,56 (д, J=3,2 Гц, 2H), 1,49 (дд, J=6,6, 2,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 506,30 (M+1); (ИЭР-): 504,20 (M-1).

Схема 229



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229g**)

Стадия-1: Получение 1-((4-бромбензофуран-7-ил)окси)пропан-2-она (**229b**)

Соединение **229b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 4-бромбензофуран-7-ола (**229a**) (550 мг, 2,58 ммоль; CAS # 1522197-58-5) в ДМФА (8 мл), используя карбонат калия (1070 мг, 7,75 ммоль), 1-хлорпропан-2-он (956 мг, 10,33 ммоль), KI (429 мг, 2,58 ммоль) и нагревая при 80°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-60%] 1-((4-бромбензофуран-7-ил)окси)пропан-2-он (**229b**) (548 мг, выход 79%) в виде бледно-желтом масле; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,19 (с, 3H); МС (ИЭР+): 290,9 и 293,0

(M+Na).

Стадия-2: Получение 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:6,5-b']дифурана (**229c**)

Соединение **229c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 1-((4-бромбензофуран-7-ил)окси)пропан-2-она (**229b**) (546 мг, 2,029 ммоль) в хлорбензоле (8 мл), используя полифосфорную кислоту (PPA) (2,43 г, 2,029 ммоль) в хлорбензоле (16 мл) и перемешивая при 80°C в течение 30 мин, а затем при 120°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-25%] 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:6,5-b']дифуран (**229c**) (306 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,18 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (к, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J=1,3 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифурана (**229d**)

Соединение **229d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 5-бром-3-метилбензо[1,2-b:6,5-b']дифурана (**229c**) (255 мг, 1,016 ммоль), используя NBS (199 мг, 1,117 ммоль), бензоилперкосид (36,9 мг, 0,152 ммоль) в тетрахлориде углерода (8 мл) и при перемешивании с обратным холодильником в течение ночи. Это дало после обработки 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран (**229d**) (335 мг) в виде желтого масла и использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229e**)

Соединение **229e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифурана (**229d**) (0,332 г, 1,006 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**3g**) (0,314 г, 1,509 ммоль), карбонат калия (417 мг, 3,02 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-20%] *трет*-бутил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**229e**) (310 мг, выход 67%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26-8,17 (м, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,20 (с, 9H).

Стадия-5: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229f**)

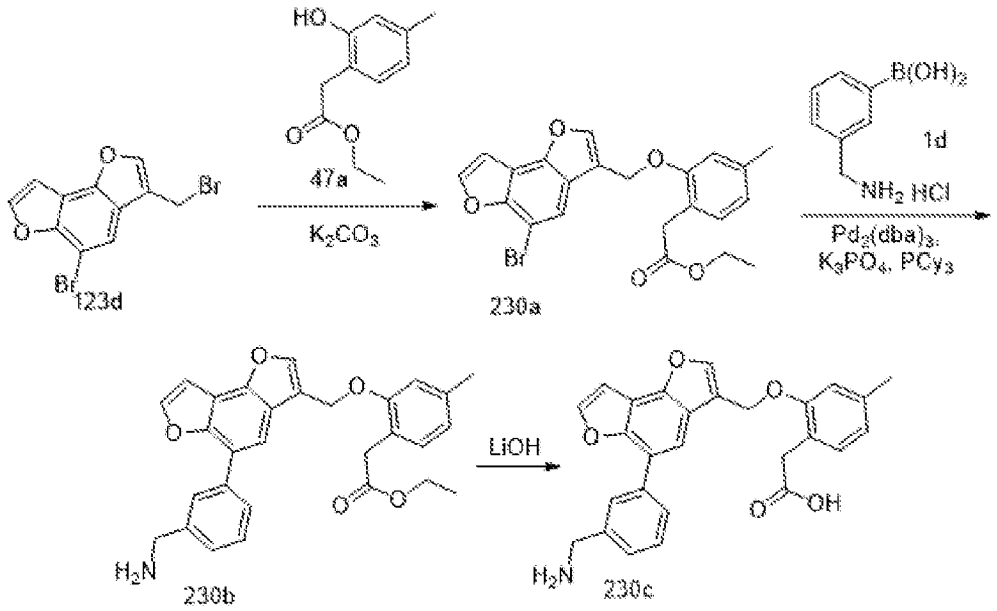
Соединение **229f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229e**) (115 мг, 0,251 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1) , используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (118 мг, 0,629 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,251 мл, 1,006 ммоль), трициклогексилфосфин (28,2 мг, 0,101 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (46,1 мг, 0,050 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч.

Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-90%] *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**229f**) (72 мг, выход 59%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,12 (с, 9H); МС (ИЭР+): 484,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229g**)

Соединение **229g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229f**) (70 мг, 0,145 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор гидроксида лития (50 мг, 1,907 ммоль) в воде (2 мл) и нагревая в течение 48 ч при 46 °C. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:6,5-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229g**) (40 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,42 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,26-8,12 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,64-7,49 (м, 2H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 3H), 6,94 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,56 (с, 2H); МС (ИЭР+): 428,2 (M+1); (ИЭР-): 426,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{26}H_{21}NO_5$,1,05 HCl,1,1H_2O: C, 64,31; H, 5,03; N, 2,88; Cl, 7,67; найдено: C, 64,24; H, 4,96; N, 2,97; Cl, 7,84.

Схема 230



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-

4-метилфенил)ацетата (**230a**)

Соединение **230a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123d**) (0,26 г, 0,788 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (0,230 г, 1,182 ммоль), карбонат калия (381 мг, 2,76 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-30%] этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**230a**) (245 мг, выход 70%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 465,0 и 467,0 (M+Na).

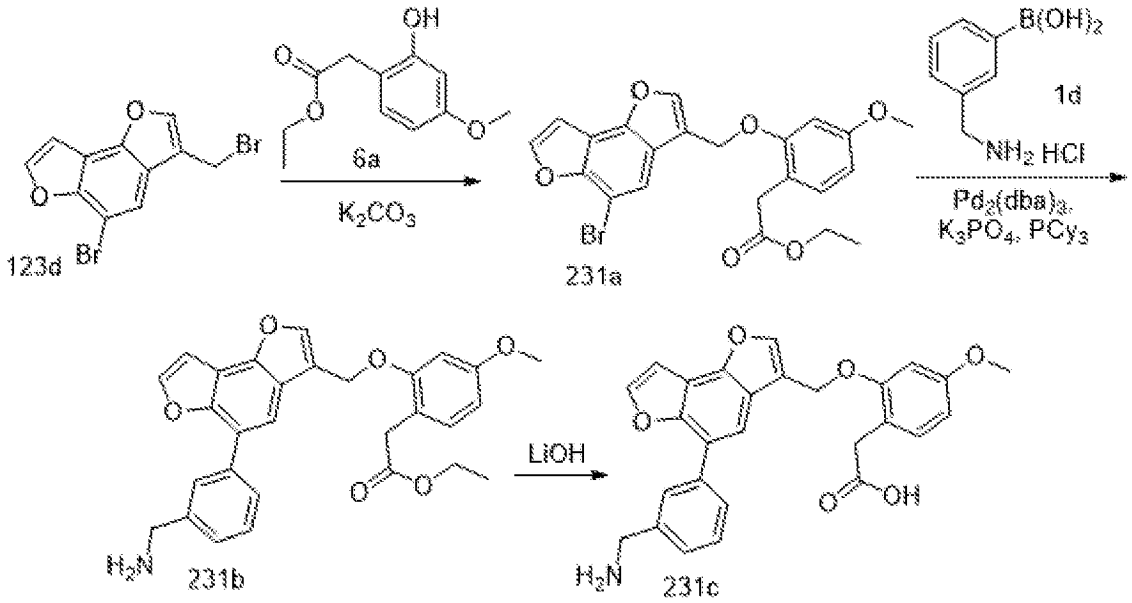
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230b**)

Соединение **230b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230a**) (123 мг, 0,277 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (130 мг, 0,694 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,277 мл, 1,11 ммоль), трициклогексилфосфин (31,1 мг, 0,111 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (50,8 мг, 0,055 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**230b**)(125 мг, выход 96%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 470,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230c**)

Соединение **230c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230b**) (125 мг, 0,266 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрат гидроксида лития (44,7 мг, 1,065 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230c**) (45 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,37 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,53 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,19 (д, J=13,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,97-7,76 (м, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,08 (с, 2H), 6,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,32 (с, 3H); МС (ИЭР+): 442,2 (M+1); (ИЭР-): 440,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{27}H_{23}NO_5.HCl.H_2O$: C, 65,39; H, 5,28; N, 2,82; Cl, 7,15; найдено: C, 65,47; H, 5,16; N, 2,92; Cl, 7,00.

Схема 231



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**231c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**231a**)

Соединение **231a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**123d**) (0,260 г, 0,788 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (0,248 г, 1,182 ммоль), карбонат калия (381 мг, 2,76 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-40%] этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**231a**) (276 мг, выход 76%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 481,0 и 483,0 (M+Na)

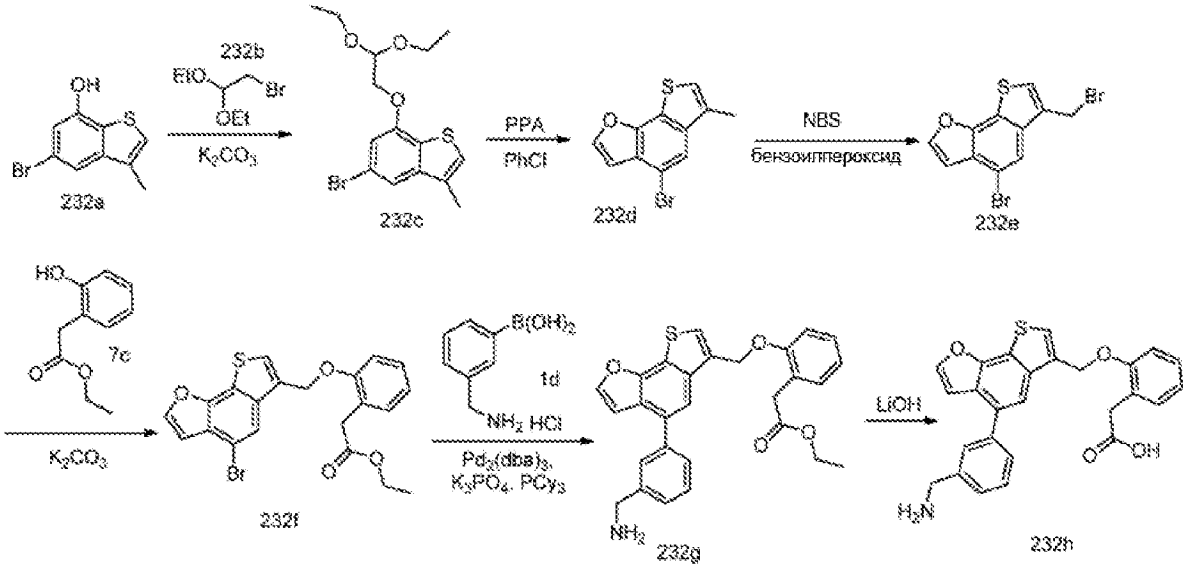
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**231b**)

Соединение **231b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**231a**) (138 мг, 0,3 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (141 мг, 0,751 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,300 мл, 1,202 ммоль), трициклогексилфосфин (33,7 мг, 0,120 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**231b**) (72 мг, выход 49%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 486,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**231c**)

Соединение **231c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**231b**) (72 мг, 0,148 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (24,89 мг, 0,593 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**231c**) (40 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,30-8,10 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,99-7,78 (м, 2H), 7,58 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,47 (с, 2H); МС (ИЭР+): 458,2 (M+1); (ИЭР-): 456,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{27}H_{23}NO_6$.HCl.H_2O: C, 63,34; H, 5,12; Cl, 6,93; N, 2,74; найдено: C, 63,57; H, 4,95; N, 2,86; Cl, 7,22.

Схема 232



Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232h**)

Стадия-1: Получение 5-бром-7-(2,2-диэтоксиэтокси)-3-метилбензо[b]тиофена (**232c**)

Соединение **232c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 5-бром-3-метилбензо[b]тиофен-7-ола (**232a**) (345 мг, 1,419 ммоль; CAS # 1936191-94-4) в ДМФА (8 мл), используя карбонат калия (588 мг, 4,26 ммоль), 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (**232b**) (559 мг, 2,84 ммоль; CAS # 2032-35-1) и нагревая при 120°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-20%] 5-бром-7-(2,2-диэтоксиэтокси)-3-метилбензо[b]тиофен (**232c**)

(499 мг, выход 98%) в виде прозрачного желтого масла; МС (ИЭР+): 381,0 и 383,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение 4-бром-6-метилтиено[3,2-g]бензофурана (**232d**)

Соединение **232d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 5-бром-7-(2,2-диэтоксиэтокси)-3-метилбензо[b]тиофена (**232c**) (495 мг, 1,378 ммоль) в хлорбензоле (6 мл), используя полифосфорную кислоту (PPA) (880 мг, 1,378 ммоль) в хлорбензоле (12 мл) и нагревая при 80°C в течение 90 мин с последующим нагреванием при 120°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-20%] 4-бром-6-метилтиено[3,2-g]бензофуран (**232d**) (239 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49 (к, J=1,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,46 (д, J=1,2 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение 4-бром-6-(бромметил)тиено[3,2-g]бензофурана (**232e**)

Соединение **232e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 4-бром-6-метилтиено[3,2-g]бензофурана (**232d**) (120 мг, 0,449 ммоль) в тетрахлориде углерода (8 мл), используя NBS (88 мг, 0,494 ммоль), бензоилперкосид (16,32 мг, 0,067 ммоль) и при перемешивании с обратным холодильником в течение 7 ч. Это дало после обработки 4-бром-6-(бромметил)тиено[3,2-g]бензофуран (**232e**) (155 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии.

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((4-бромтиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (**232f**)

Соединение **232f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 4-бром-6-(бромметил)тиено[3,2-g]бензофурана (**232e**) (0,155 г, 0,448 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,161 г, 0,896 ммоль), карбонат калия (186 мг, 1,344 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-40%] этил-2-(2-((4-бромтиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетат (**232f**) (123 мг, выход 62%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,36-7,20 (м, 3H), 7,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (**232g**)

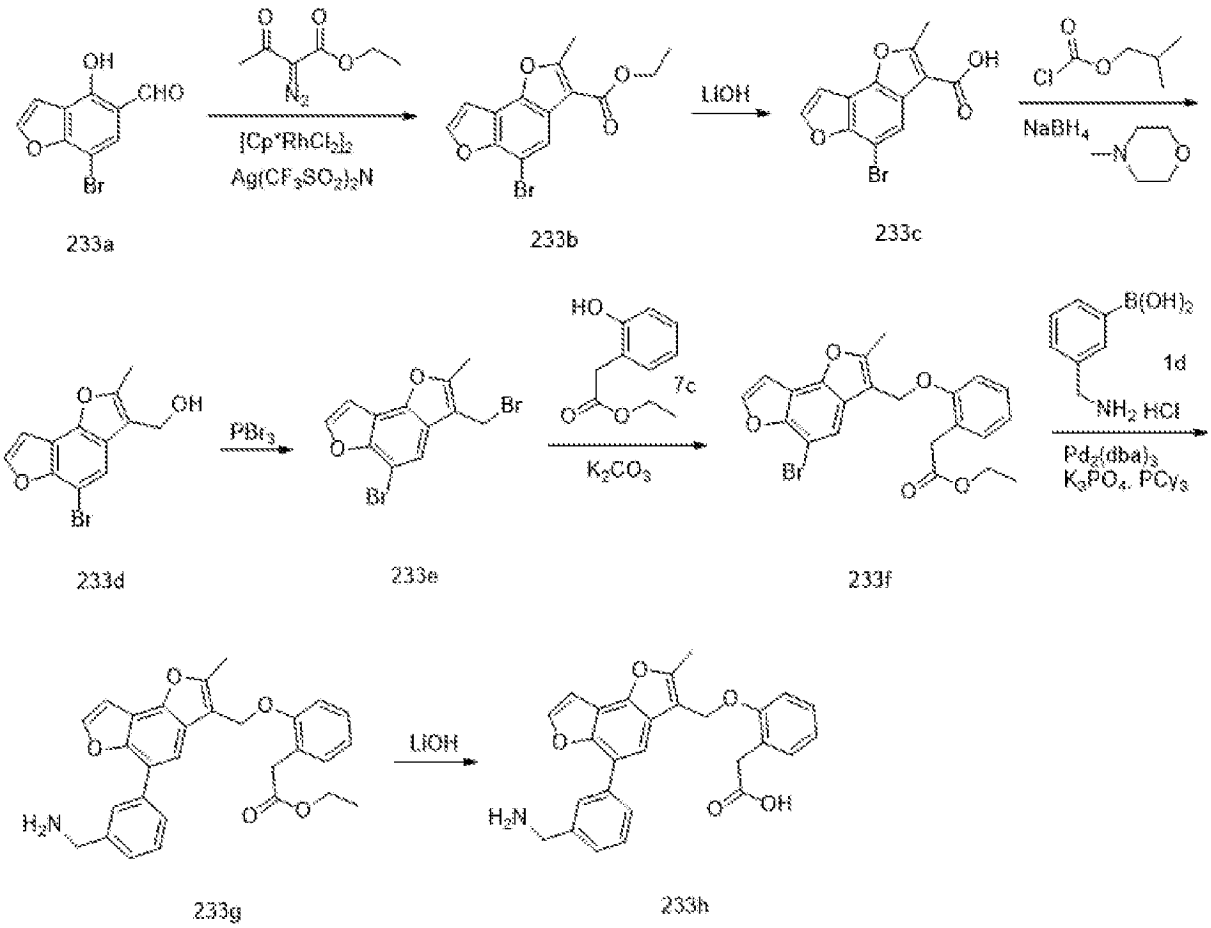
Соединение **232g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((4-бромтиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (**232f**) (120 мг, 0,269 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (126 мг, 0,674 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,269 мл, 1,078 ммоль), трициклогексилфосфин (30,2 мг, 0,108 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (49,4 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-90%] этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетат (**232g**) (90 мг, выход 71%) в виде желтой пены; МС (ИЭР+): 472,1 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232h**)

Соединение **232h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)ацетата (**232g**) (90 мг, 0,191 ммоль) в МеОН/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,311 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиено[3,2-g]бензофуран-6-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232h**) (69 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,47 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,23 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 2H), 7,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 3H), 7,00-6,85 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,58 (с, 2H); МС (ИЭР+): 444,1 (М+1); (ИЭР-): 442,1 (М-1); Анализ рассчитывали для: $C_{26}H_{21}NO_4S$. HCl. 1,25H_2O: C, 62,15; H, 4,91; N, 2,79; Cl, 7,06; найдено: C, 62,16; H, 4,84; N, 2,85; Cl, 6,97.

Схема 233



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233h**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**233b**)

Раствор 7-бром-4-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (**233a**) (509 мг, 2,112 ммоль), димер пентаметилциклопентадиенилродия хлорида (65,3 мг, 0,106 ммоль) в DCE (5 мл), бис(трифторметансульфонил)имида серебра (164 мг, 0,422 ммоль), этил-2-диазо-3-оксобутаноата (659 мг, 4,22 ммоль) энергично перемешивали в герметично закрытом сосуде при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] с получением этил-5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**233b**) (223 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**233c**)

Соединение **233c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**233b**) (200 мг, 0,619 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор гидроксида лития (26 мг, 0,619 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после

обработки 5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновую кислоту (**233c**) (183 мг), которую использовали как таковую для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,22 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H); МС (ИЭР-): 293,0 и 294,9 (M-1).

Стадия-3: Получение (5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**233d**)

Соединение **233d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**233c**) (183 мг, 0,620 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя N-метилморфолин (0,082 мл, 0,744 ммоль), изобутилхлорформиат (0,098 мл, 0,744 ммоль) и $NaBH_4$ (70,4 мг, 1,860 ммоль) в воде (1 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] (5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанол (**233d**) (164 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,10 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

Стадия-4: Получение 5-бром-3-(бромметил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**233e**)

Соединение **233e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 228, из (5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**233d**) (141 мг, 0,502 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя PBr_3 (0,057 мл, 0,602 ммоль) и перемешивая при 60 мин. Это дало после обработки 5-бром-3-(бромметил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран (**233e**), который использовали как таковой для следующей стадии.

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233f**)

Соединение **233f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**233e**)(0,173 г, 0,503 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,181 г, 1,006 ммоль), карбонат калия (209 мг, 1,509 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 48 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**233f**) (173 мг, выход 78%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233g**)

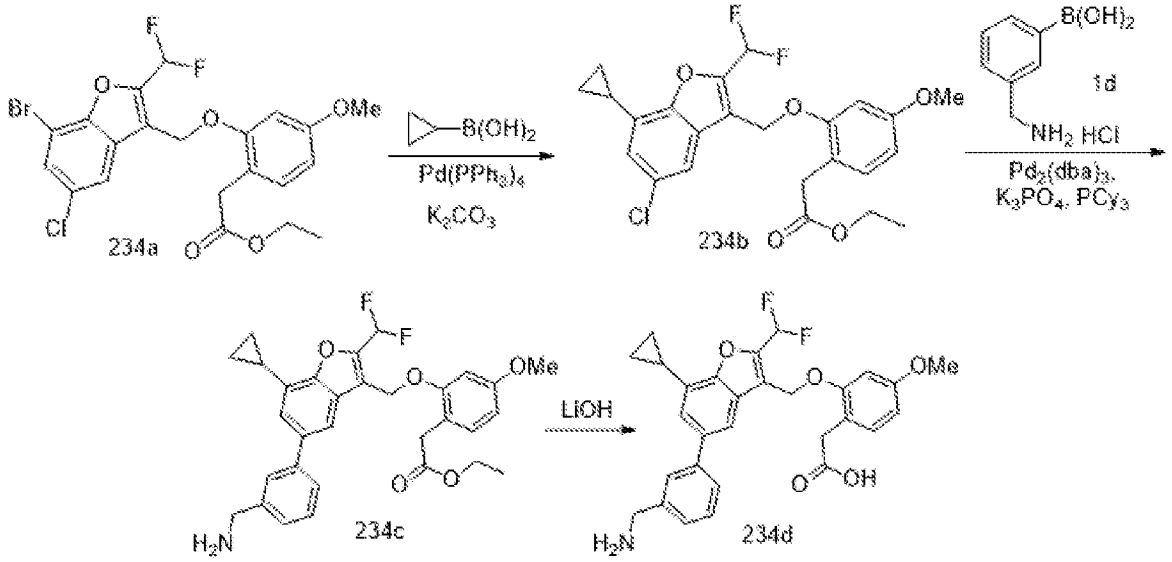
Соединение **233g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233f**) (170 мг, 0,383 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**)

(180 мг, 0,959 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,383 мл, 1,534 ммоль), трициклогексилфосфин (43,0 мг, 0,153 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (70,2 мг, 0,077 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**233g**) (120 мг, выход 67%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 3H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 470,1 (M+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233h**)

Соединение **233h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233g**) (118 мг, 0,251 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (80 мг, 1,907 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233h**) (94 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,71 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95-7,83 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63-7,47 (м, 2H), 7,35-7,22 (м, 3H), 7,22-7,13 (м, 1H), 6,99-6,85 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,57 (с, 3H); МС (ИЭР+): 442,1 (M+1); (ИЭР-): 440,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{27}H_{23}NO_5$. HCl. 0,5H_2O: C, 66,60; H, 5,17; N, 2,88; Cl, 7,28; найдено: C, 66,35; H, 5,13; N, 2,97; Cl, 7,41.

Схема 234



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234b**)

Соединение **234b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234a**) (250 мг, 0,496 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (63,9 мг, 0,744 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (57,4 мг, 0,050 ммоль), раствор K_2CO_3 (103 мг, 0,744 ммоль) в воде (1,25 мл) и нагревая при 80°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**234b**) (148 мг, выход 64%) в виде прозрачной смолы; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,37-2,19 (м, 1H), 1,13-1,08 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 5H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234c**)

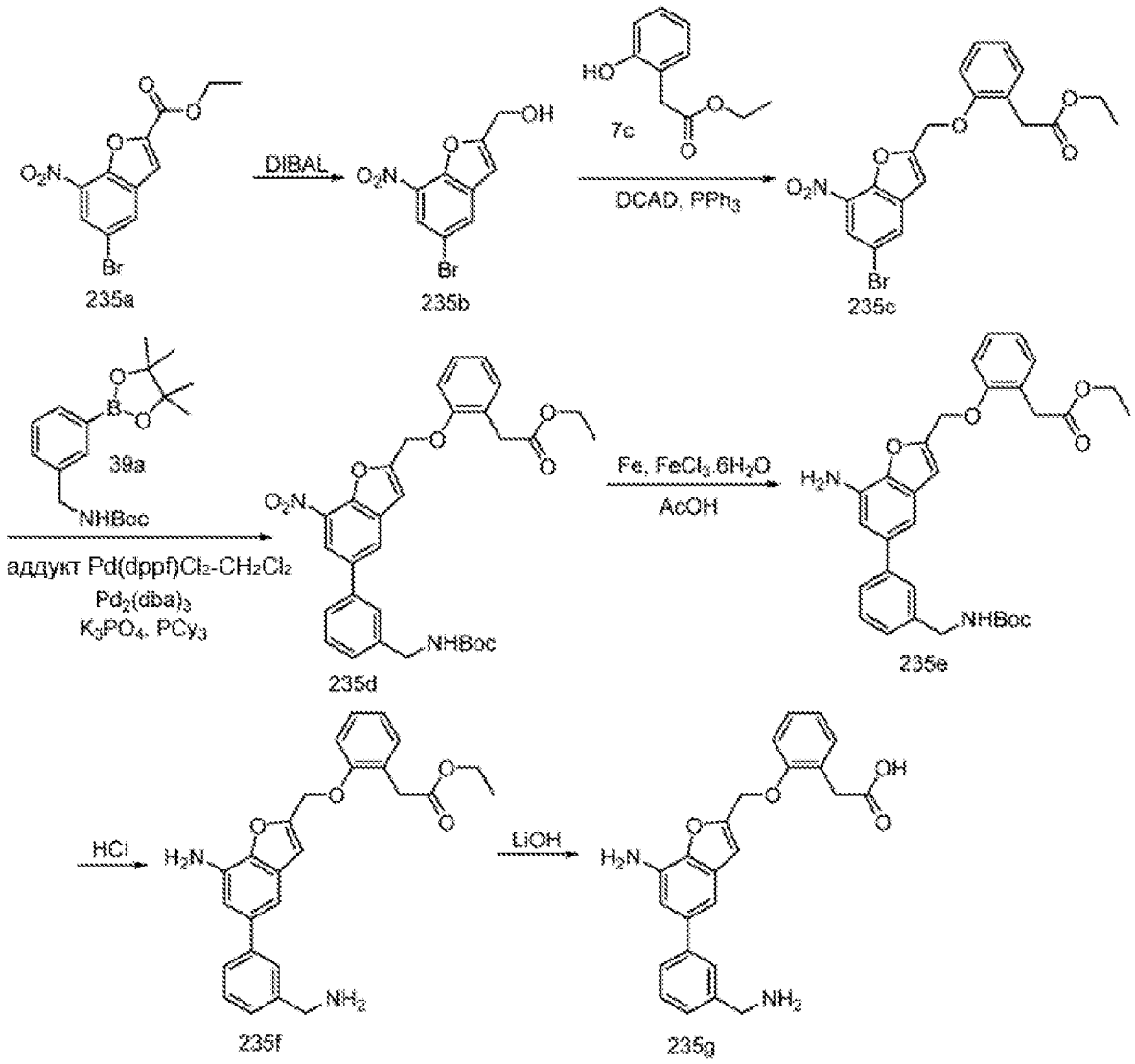
Соединение **234c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234b**) (0,148 г, 0,319 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-Me-ТГФ (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (149 мг, 0,797 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,319 мл, 1,276 ммоль), трициклогексилфосфин (71,5 мг, 0,255 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (117 мг, 0,128 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**234c**) (171 мг) и использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 536,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234d**)

Соединение **234d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234c**) (171 мг, 0,319 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (30,6 мг, 1,277 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234d**) (56 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,42-2,29 (м, 1H),

1,23-1,09 (м, 2H), 1,09-0,99 (м, 2H); МС (ИЭР+): 508,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{27}F_2NO_5.HCl.H_2O$: C, 61,98; H, 5,38; Cl, 6,31; N, 2,49; найдено: C, 61,77; H, 5,50; Cl, 6,61; N, 2,64.

Схема 235



Получение 2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235g**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-нитробензофуран-2-ил)метанола (**235b**)

Соединение **235b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-4 Схемы 3, из этил-5-бром-7-нитробензофуран-2-карбоксилата (**235a**) (1,968 г, 6,27 ммоль; CAS # 1221448-66-3) в ДХМ (20 мл), используя DIBAL (1M в ДХМ) (15,66 мл, 15,66 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-нитробензофуран-2-ил)метанол (**235b**) (0,817 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,75 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,68 (д, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-нитробензофуран-2-

ил)метокси)фенил)ацетата (**235c**)

Соединение **235c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-нитробензофуран-2-ил)метанола (**235b**) (817 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (14 мл), используя трифенилфосфин (1,024 г, 3,90 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (811 мг, 4,50 ммоль) раствор DCAD (1,433 г, 3,90 ммоль) в ДХМ (6 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-нитробензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**235c**) (915 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,47 (с, 1H), 8,42 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-нитробензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235d**)

Соединение **235d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-нитробензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235c**) (457 мг, 1,052 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамат (**39a**) (526 мг, 1,579 ммоль), 2M раствор K_3PO_4 (1,052 мл, 4,21 ммоль), трициклогексилфосфин (59 мг, 0,210 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (86 мг, 0,105 ммоль) и нагревая при 90-100°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-нитробензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**235d**) (216 г, выход 37%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 582,60 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235e**)

Раствор этил-2-(2-((5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)-7-нитробензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235d**) (216 мг, 0,404 ммоль) и уксусной кислоты (0,093 мл, 1,617 ммоль) в абсолютном спирте (3 мл)) кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин с последующим добавлением железа (181 мг, 3,23 ммоль) порциями с последующим добавлением затем гексагидрата хлорида железа (21,85 мг, 0,081 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли EtOAc. Добавляли воду, и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали эфиром, объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), используя EtOAc в гексане от 0-80%] с получением этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235e**)

(162 мг, выход 79%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 530,70 (М+1).

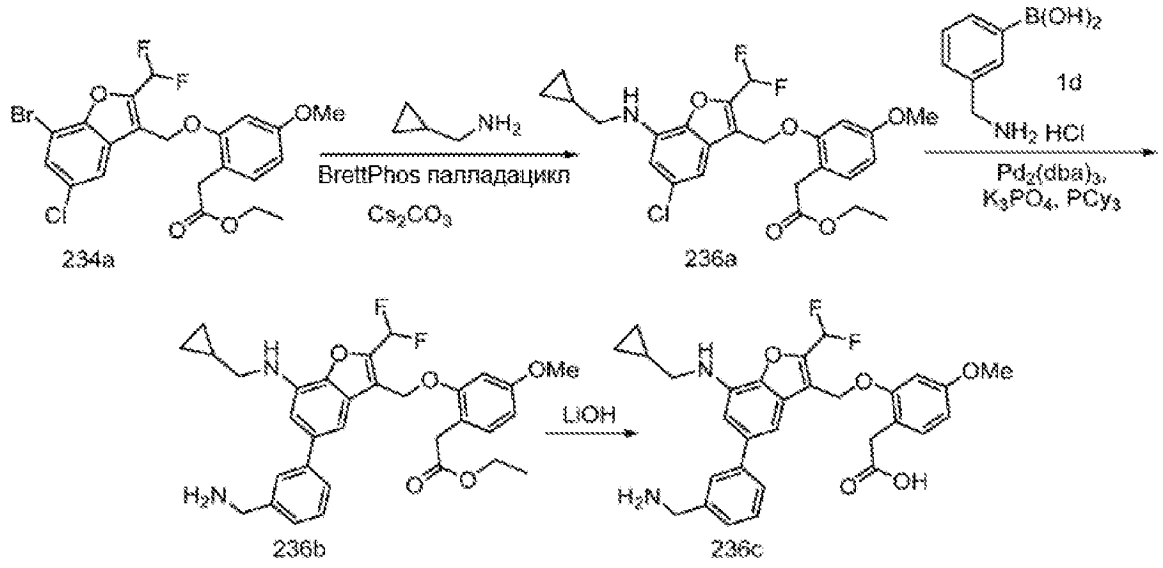
Стадия-5: Получение этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235f**)

Соединение **235f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235e**) (162 мг, 0,305 ммоль) в EtOH (2 мл), используя HCl (4M HCl в диоксане) (0,382 мл, 1,527 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетат (**235f**) (126 мг), который использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 430,80 (М+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235g**)

Соединение **235g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**235f**) (0,126 г, 0,293 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,028 г, 1,171 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((7-амино-5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235g**) (74 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,77 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 3H), 7,03-6,99 (м, 2H), 6,95 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,14-4,04 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 403,2 (М+1); (ИЭР-): 401,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{22}N_2O_4$ 1,75HCl. 2,25H_2O: C, 56,88; H, 5,62; Cl, 12,24; N, 5,53 найдено: C, 56,97; H, 5,37; Cl, 12,38; N, 5,41.

Схема 236



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**236c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**236a**)

Соединение **236a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 146, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234a**) (0,318 г, 0,631 ммоль) в MeCN (2 мл), используя циклопропилметанамин (0,108 мл, 1,263 ммоль), BrettPhos палладацикл (25,2 мг, 0,032 ммоль), карбонат цезия (617 мг, 1,894 ммоль) и облучая при 90°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**236a**) (215 мг, выход 69%); МС (ИЭР+): 493,70 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**236b**)

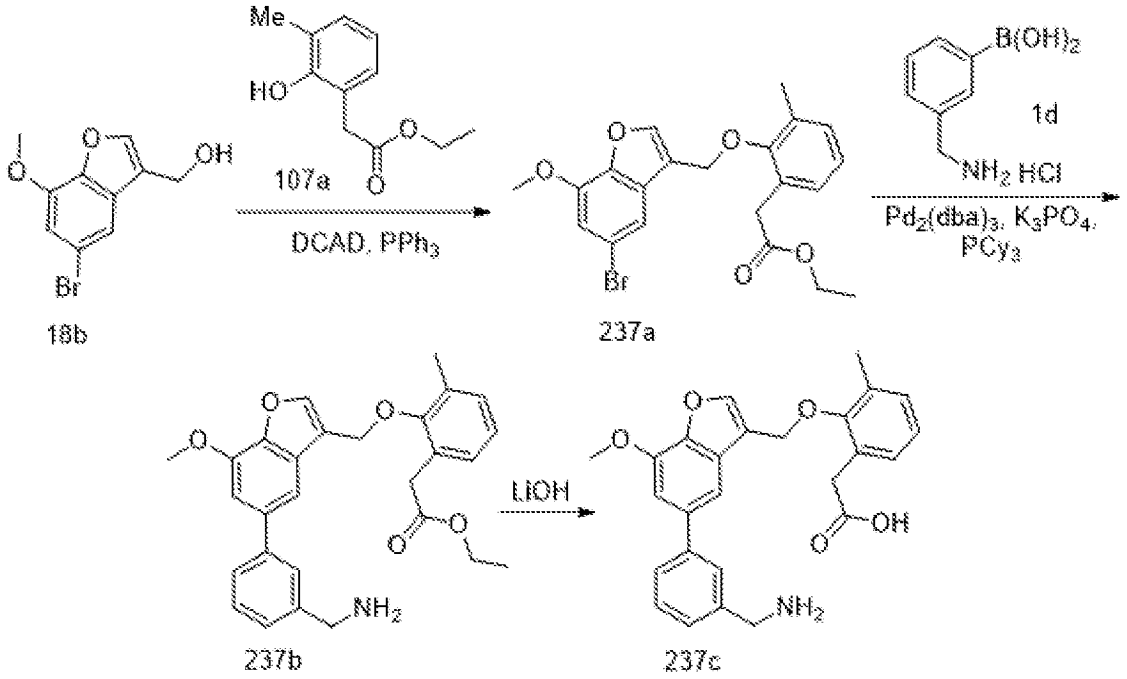
Соединение **236b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**236a**) (0,215 г, 0,435 ммоль) в диоксане (4 мл) и 2-Me-ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (204 мг, 1,088 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,435 мл, 1,741 ммоль), трициклогексилфосфин (98 мг, 0,348 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (159 мг, 0,174 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**236b**) (96 мг, выход 39%); МС (ИЭР+): 564,70 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**236c**)

Соединение **236c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**236b**) (96 мг, 0,170 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (16,29 мг, 0,680 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**236c**) (59

мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,56-7,41 (м, 3H), 7,30 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 3,19 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,30-1,08 (м, 1H), 0,57-0,44 (м, 2H), 0,37-0,23 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -114,91; МС (ИЭР+): 537,3 (M+1); (ИЭР-): 535,2 (M-1); Рассчитывали для $C_{30}H_{30}F_2N_2O_5$,1,65HCl, 2,25H_2O: C, 56,54; H, 5,72; Cl, 9,18; N, 4,40; найдено: C, 56,84; H, 5,51; Cl, 9,03; N, 4,16.

Схема 237



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237a**)

Соединение **237a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**) (0,5 г, 1,945 ммоль), трифенилфосфина (0,587 г, 2,237 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетата (**107a**) (0,416 г, 2,139 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,821 г, 2,237 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**237a**) (430 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,43 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,20-6,99 (м, 4H), 4,95 (с, 2H), 4,05-3,94 (м, 5H), 3,65 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 433,0 (M+1).

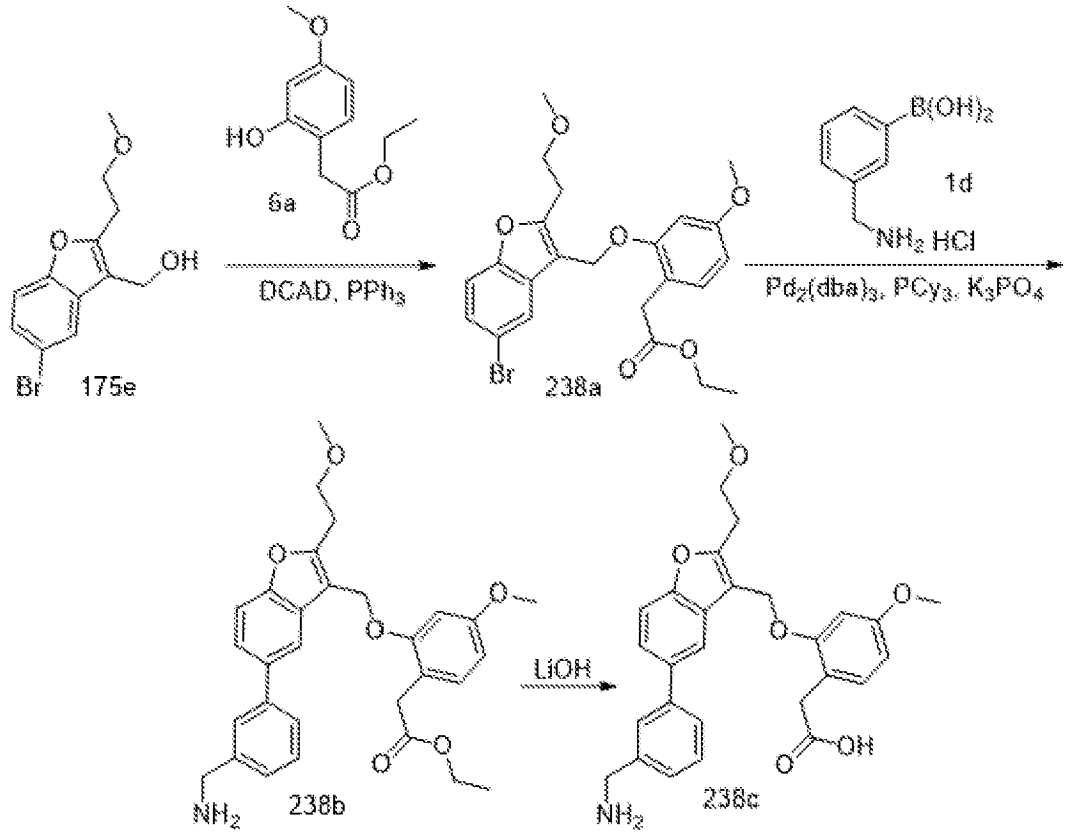
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237b**)

Соединение **237b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237a**) (150 мг, 0,346 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (81 мг, 0,433 ммоль), K_3PO_4 (0,346 мл, 1,385 ммоль), трициклогексилфосфин (29,1 мг, 0,104 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (47,6 мг, 0,052 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**237b**) (88 мг, выход 55%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,57-7,30 (м, 4H), 7,25-6,99 (м, 4H), 5,02 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,03 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 460,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**)

Соединение **237c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237b**) (85 мг, 0,185 ммоль) в ТГФ (1,2 мл), ацетонитриле (0,6 мл), используя раствор гидроксида лития (0,555 мл, 0,555 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**) (73 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,31 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60-7,42 (м, 3H), 7,27 (с, 1H), 7,15 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,31 (с, 3H). МС (ИЭР+): 432,2 (M+1); (ИЭР-): 430,1 (M-1).

Схема 238



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**238c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**238a**)

Соединение **238a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метанола (**175e**) (210 мг, 0,736 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (212 мг, 0,810 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (170 мг, 0,810 ммоль), DCAD (297 мг, 0,810 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**238a**) (203 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 498,60 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**238b**)

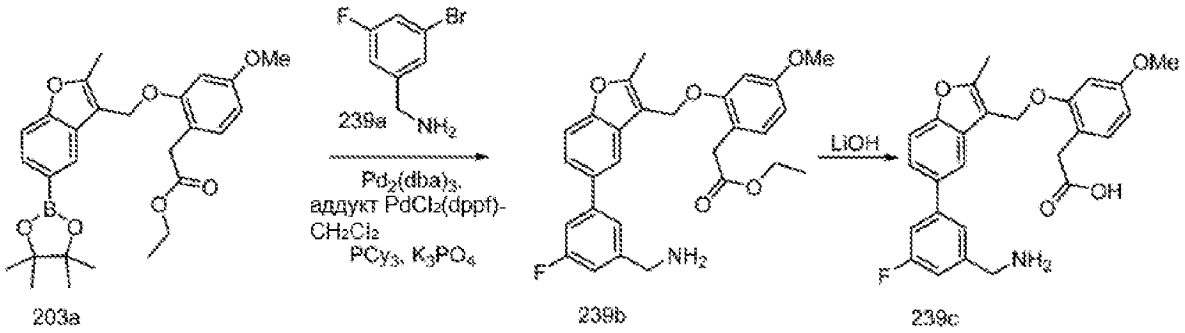
Соединение **238b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**238a**) (230 мг, 0,482 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (181 мг, 0,964 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,482 мл, 1,927 ммоль), трициклогексилфосфин (54,0 мг, 0,193 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**238b**) (67 мг, выход 28%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 504,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**238c**)

Соединение **238c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**238b**) (67 мг, 0,133 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (60,7 мг, 1,445 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-(2-метоксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**238c**) (48 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,96 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (дт, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,15 (т, J=6,5 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 476,2 (М+1), (ИЭР-): 474,2 (М-1); Рассчитывали для $C_{28}H_{29}NO_6$.HCl.H_2O: C, 63,45; H, 6,09; Cl, 6,69; N, 2,64; найдено: C, 63,29; H, 6,14; Cl, 6,51; N, 2,65.

Схема 239



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**239c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**239b**)

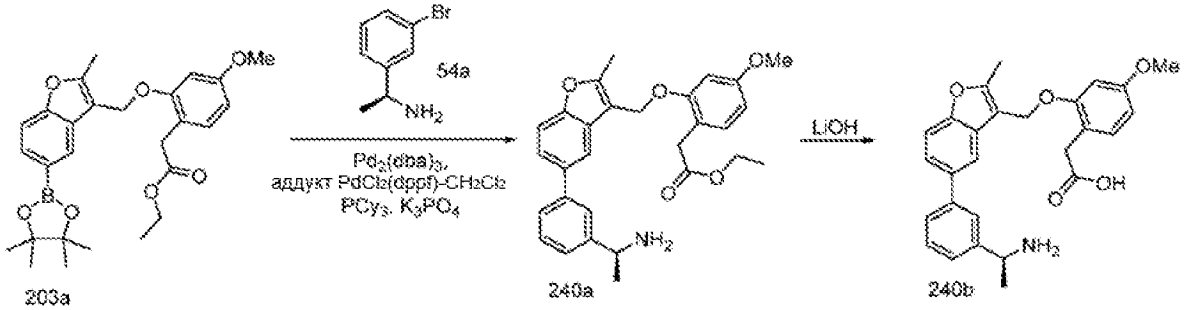
Соединение **239b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-бром-5-фторфенил) метанамин (**239a**) (255 мг, 1,249 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**239b**) (124 мг, выход 42%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 478,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**239c**)

Соединение **239c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**239b**) (124 мг, 0,260 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**239c**) (54 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,99 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67-7,54 (м, 3H), 7,34 (дт, J=9,7, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,74. МС (ИЭР+) 450,2 (M+1), (ИЭР-) 448,1 (M-1); Рассчитывали для $C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl,0,5H_2O: C, 63,09; H, 5,29; Cl, 7,16; N, 2,83; найдено: C, 63,08; H, 5,24; Cl, 7,30; N, 2,93.

Схема 240



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**240b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**240a**)

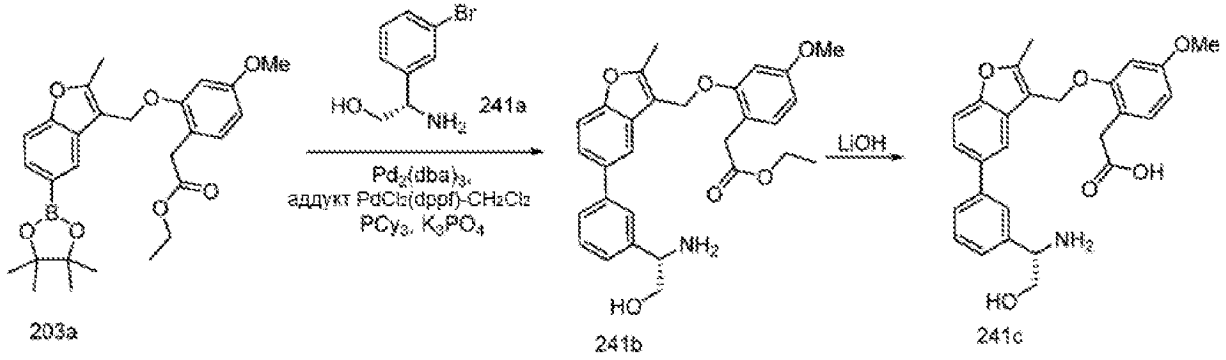
Соединение **240a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (S)-1-(3-бромфенил)этанамин (**54a**) (250 мг, 1,249 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (10,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной

флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**240a**) (147 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+) 474,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**240b**)

Соединение **240b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**240a**) (147 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**240b**) (88 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,71 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (д, J=12,5 Гц, 2H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,50 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,52-4,38 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 446,2 (M+1); (ИЭР-) 444,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_5$,1,1HCl,0,25H_2O: C, 66,17; H, 5,88; Cl, 7,96; N, 2,86; найдено: C, 66,12; H, 5,89; Cl, 7,99; N, 3,00. Оптическое вращение $[a]_D$=(+) 3,265 [CH_3OH, 0,245].

Схема 241



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**241c**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**241b**)

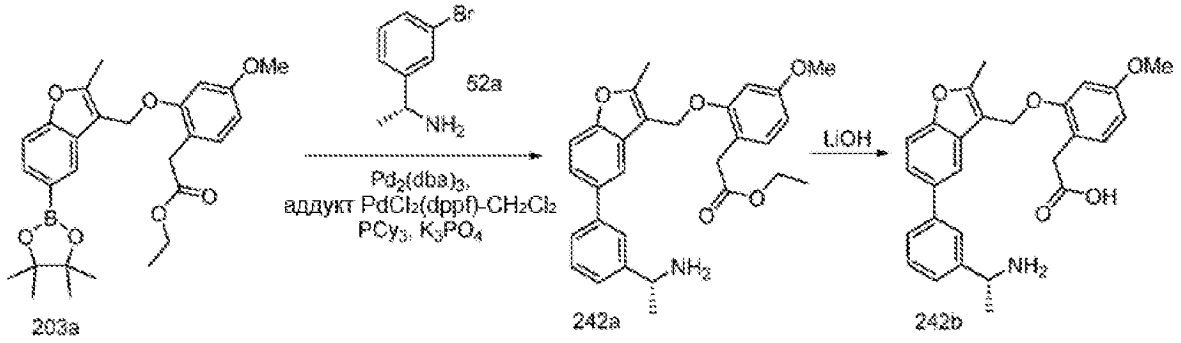
Соединение **241b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (S)-2-амино-2-(3-бромфенил)этанол (**241a**) (270 мг, 1,249 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (114 мг, 0,125 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**241b**) (143 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 490,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**241c**)

Соединение **241c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**241b**) (143 мг, 0,292 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**241c**) (81 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,02-7,86 (м, 2H), 7,73 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 5,27 (с, 2H), 4,35 (т, J=6,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ИЭР+): 462,2 (M+1); (ИЭР-): 460,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}NO_6$,1,05HCl,0,5H_2O: C, 63,74; H, 5,75; Cl, 7,32; N, 2,75; найдено: C, 63,92; H, 5,63; Cl, 7,22; N, 2,97; Оптическое вращение $[a]_D$=(+) 8,627 [CH_3OH, 0,255].

Схема 242



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**242b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**242a**)

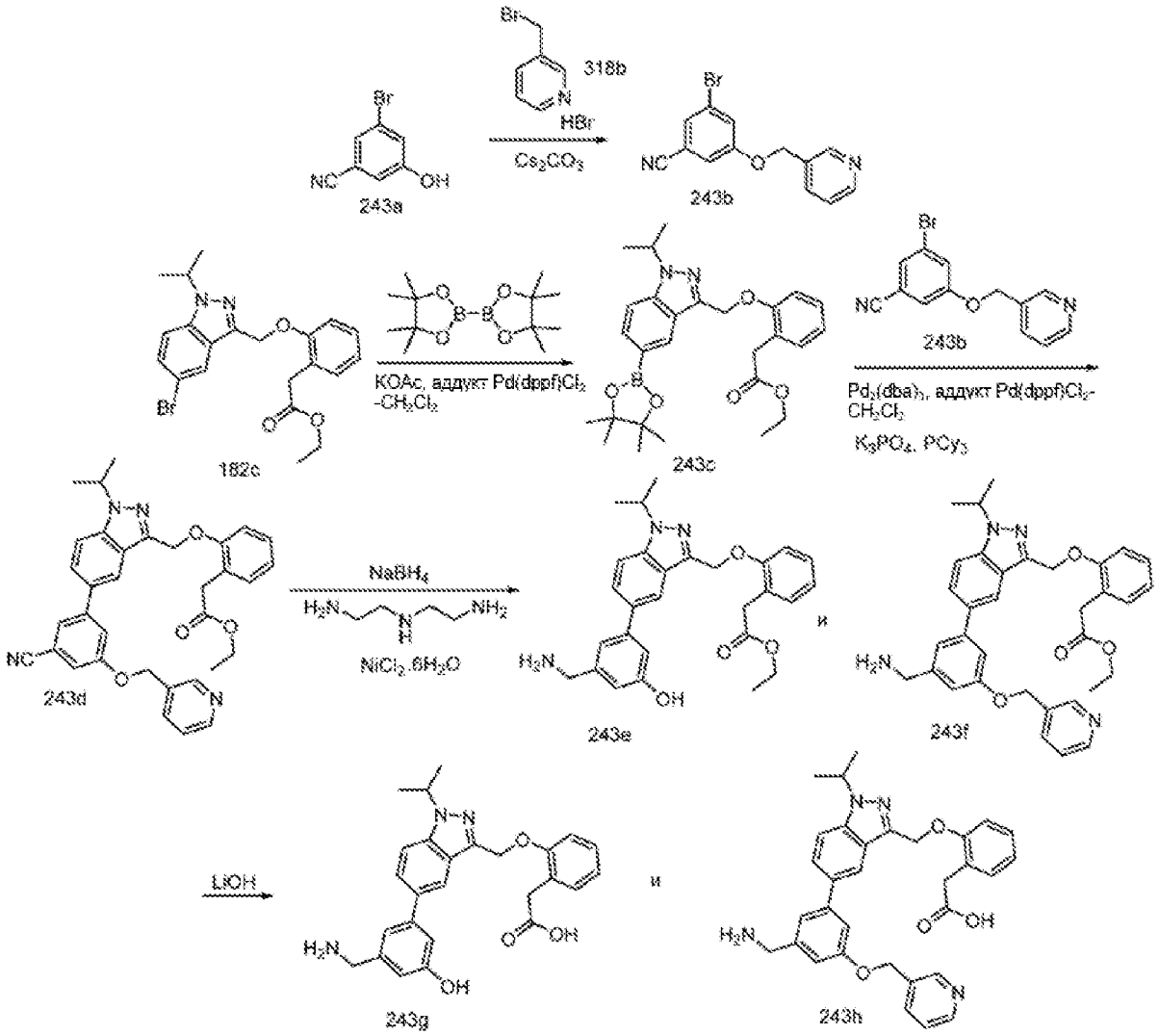
Соединение **242a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (R)-1-(3-бромфенил)этанамин (**52a**) (250 мг, 1,249 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), $Pd_2(dba)_3$

(114 мг, 0,125 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2-аддукт (102 мг, 0,125 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**242a**) (102 мг, выход 35%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 474,2 (М+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**242b**)

Соединение **242b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**242a**) (102 мг, 0,215 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**242b**) (57 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,57 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (дт, J=7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,55-4,39 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 446,2 (М+1); (ИЭР-): 444,2 (М-1).

Схема 243



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243g**) и 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243h**)

Стадия-1: Получение 3-бром-5-(пиридин-3-илметокси)бензонитрила (**243b**)

Соединение **243b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 3-бром-5-гидроксибензонитрила (**243a**) (1 г, 5,05 ммоль; CAS # 770718-92-8) в ДМФА (15 мл), используя 3-(бромметил)пиридина гидробромид (**318b**) (1,277 г, 5,05 ммоль), карбонат цезия (4,94 г, 15,15 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] 3-бром-5-(пиридин-3-илметокси)бензонитрил (**243b**) (1,3 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (дт, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,4, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J=7,9, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H); МС (ИЭР+): 289,00 и 291,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**)

Соединение **243c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (570 мг, 1,322 ммоль) в безводном диоксане (10 мл), используя BisPin (671 мг, 2,64 ммоль), ацетат калия (324 мг, 3,30 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (64,8 мг, 0,079 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**243c**) (500 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 479,30 (M+1); 501,30 (M+Na); МС (ИЭР-): 477,15 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243d**)

Соединение **243d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-бром-5-(пиридин-3-илметокси)бензонитрил (**243b**) (181 мг, 0,627 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**243d**) (200 мг, выход 85%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91 (дт, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (к, J=1,7 Гц, 3H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,54 (дд, J=2,4, 1,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,92 (дт, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,31 (с, 2H), 5,05 (п, J=6,5 Гц, 1H), 3,66 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,76 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 561,25 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243e**) и этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**)

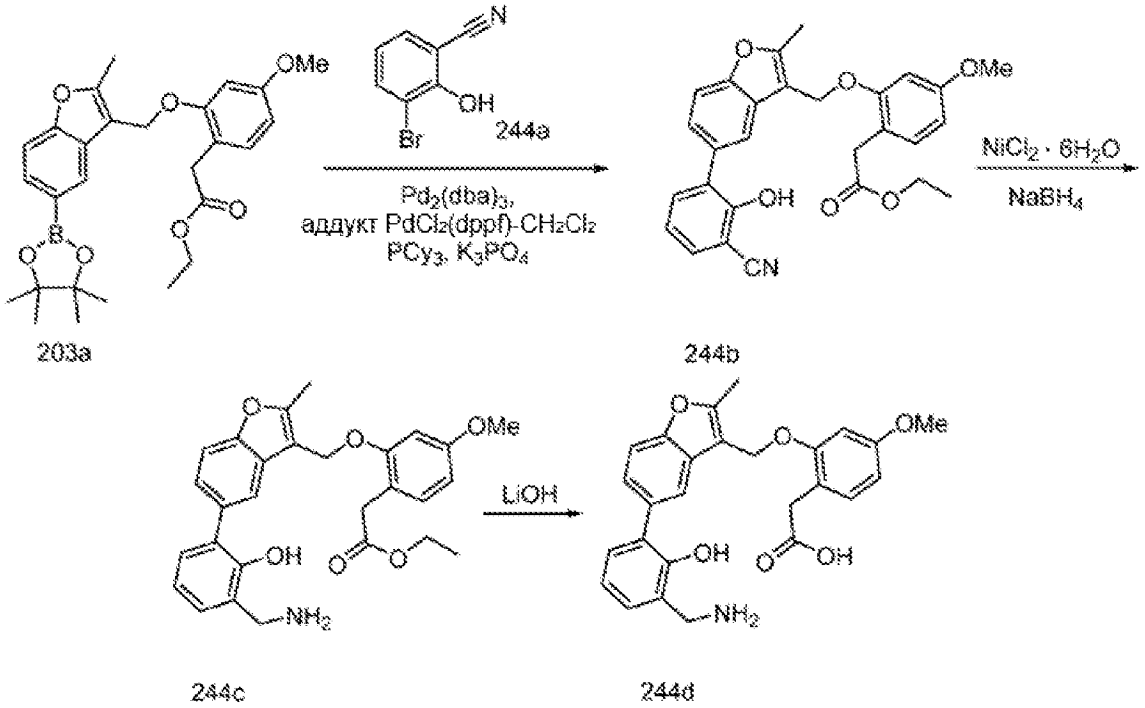
Соединение **243e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243d**) (200 мг, 0,357 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (42,4 мг, 0,178 ммоль), борогидрид натрия (40,5 мг, 1,070 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,077 мл, 0,713 ммоль) и перемешивая в течение 1 ч. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] с получением смеси этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243e**) и этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-

илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**) (100 мг) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 474,20, 565,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243g**) и 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243h**)

Соединения **243g** и **243h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из указанной выше смеси (стадия-3) этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243e**) и этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**) (100 мг) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (22,29 мг, 0,531 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусную кислоту (**243g**) (18 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,76 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,21 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,00 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,92 (ддд, J=7,6, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (т, J=1,9 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,11-4,93 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 446,20 (M+1); (ИЭР-): 444,20 (M-1); и HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243h**) (15 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,71 (дд, J=5,2, 1,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 5,13-4,93 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 537,30 (M+1); (ИЭР-): 535,20 (M-1).

Схема 244



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**244d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**244b**)

Соединение **244b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (350 мг, 0,729 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-бром-2-гидроксибензонитрил (**244a**) (289 мг, 1,457 ммоль; CAS # 13073-28-4), 4 М раствор K_3PO_4 (0,729 мл, 2,91 ммоль), трициклогексилфосфин (61,3 мг, 0,219 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (133 мг, 0,146 ммоль), $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 аддукт (119 мг, 0,146 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**244b**) (180 мг, выход 52%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 494,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**244c**)

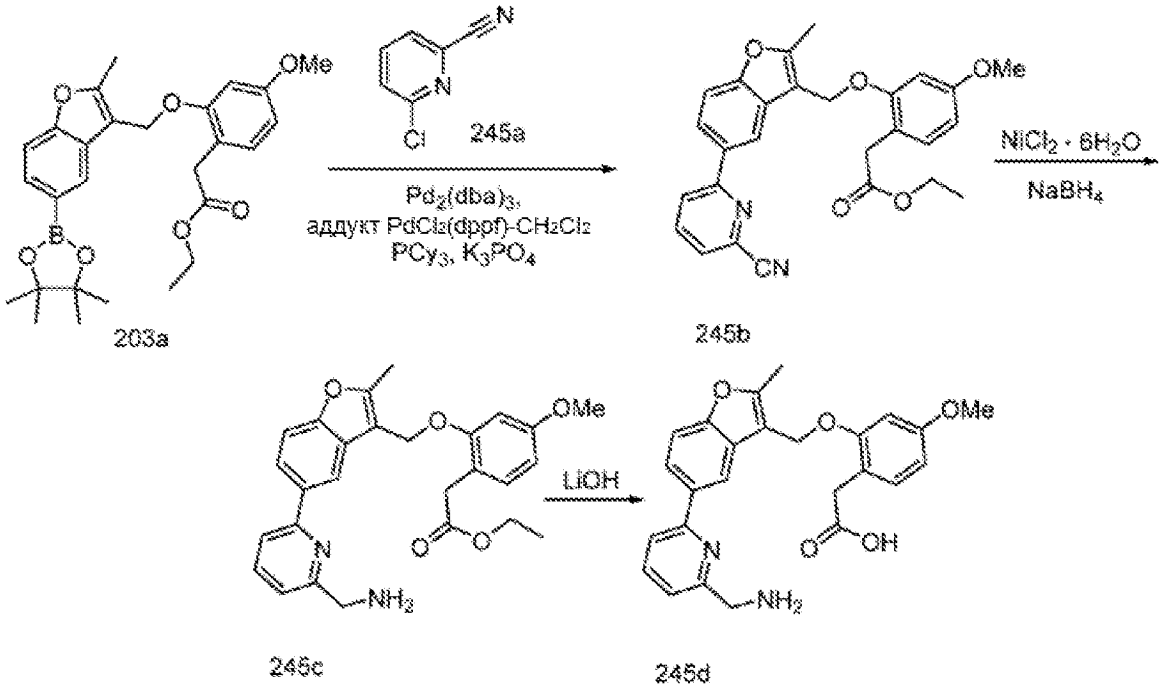
Соединение **244c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 145, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**244b**) (180 мг, 0,382 ммоль) в EtOH (5 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (91 мг, 0,382 ммоль), борогидрид натрия (87 мг, 2,291 ммоль) и перемешивая при 0 °C. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в

ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**244c**) (86 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 476,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**244d**)

Соединение **244d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**244c**) (86 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (48,1 мг, 1,145 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**244d**) (30 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,34 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 3H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,00 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ИЭР+): 448,2 (M+1); (ИЭР-): 446,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_6$.HCl.H_2O: C, 62,21; H, 5,62; N, 2,79; найдено: C, 62,31; H, 5,48; N, 3,03.

Схема 245



Получение 2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**245d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(6-цианопиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**245b**)

Соединение **245b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (400 мг, 0,833 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 6-хлорпиколинонитрил (**245a**) (231 мг, 1,665 ммоль; CAS # 33252-29-8), 4 М раствор K_3PO_4 (0,833 мл, 3,33 ммоль), трициклогексилфосфин (70,1 мг, 0,250 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (153 мг, 0,167 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (136 мг, 0,167 ммоль) и нагревая при 110°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(6-цианопиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**245b**) (320 мг, выход 84%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 479,20 (M+Na).

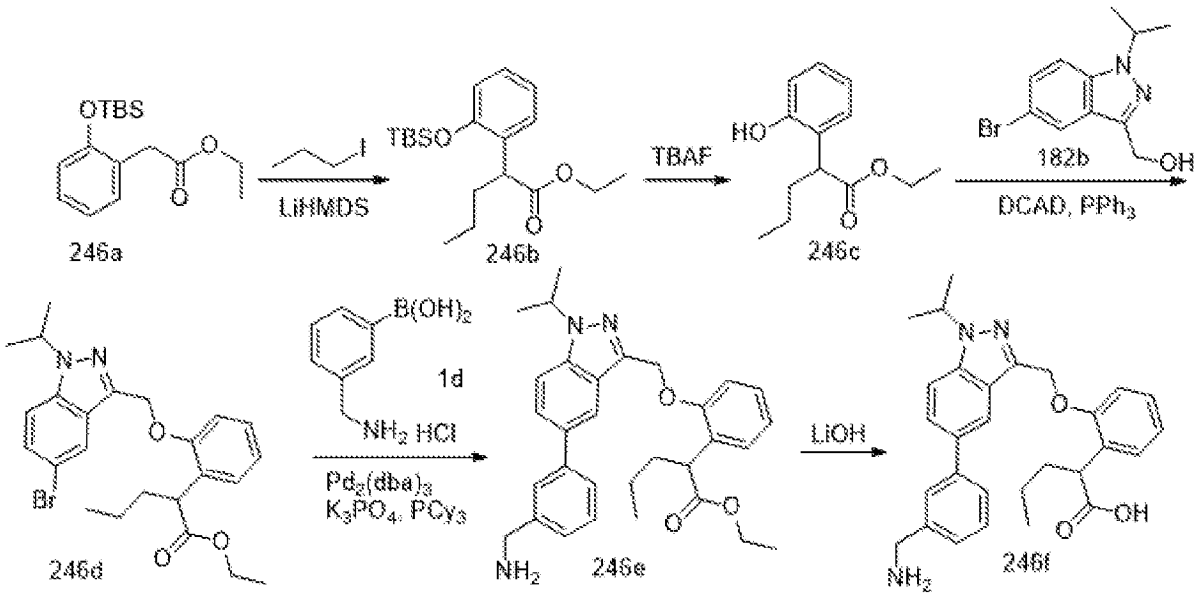
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**245c**)

Соединение **245c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 145, из этил-2-(2-((5-(6-цианопиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**245b**) (320 мг, 0,701 ммоль) в этаноле (5 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (167 мг, 0,701 ммоль) и борогидрид натрия (159 мг, 4,21 ммоль) и перемешивая при 0 °C. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**245c**) (122 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла, МС (ИЭР+): 461,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**245d**)

Соединение **245d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**245c**) (122 мг, 0,265 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (88 мг, 2,103 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(6-(аминометил)пиридин-2-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**245d**) (25 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,98-8,31 (м, 3H, 2H представляют собой обменивающиеся протоны D_2O), 8,23 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (ИЭР+): 433,2 (M+1); (ИЭР-): 431,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{24}N_2O_5$. HCl,1,5H_2O: C, 60,54; H, 5,69; N, 5,65; найдено: C, 60,69; H, 5,35; N, 5,59.

Схема 246



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентановой кислоты (**246f**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)пентаноата (**246b**)

К раствору этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**246a**) (5 г, 16,98 ммоль; CAS # 1197814-14-4) в ТГФ (50 мл) добавляли LiHMDS (1N в ТГФ) (20,38 мл, 20,38 ммоль) при -78°C перемешивали в течение 30 мин, с последующим добавлением раствора 1-иодпропана (2,89 г, 16,98 ммоль) в ТГФ (3 мл), перемешивая при -78°C в течение 1 ч и при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили HCl (1 N), концентрировали в вакууме и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] с получением этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)пентаноата (**246b**) (5 г, выход 87%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 337,2 (M+1); 359,2 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-гидроксифенил)пентаноата (**246c**)

Соединение **246c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 3, из этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)пентаноата (**246b**) (5 г, 14,86 ммоль), используя TBAF (5,83 г, 22,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) и перемешивая 1 ч при 0 °C. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-гидроксифенил)пентаноат (**246c**) (3,1 г, выход 94%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (с, 1H), 7,13-6,97 (м, 2H), 6,83-6,67 (м, 2H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,90 (т, J=7,5 Гц, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H), 1,25-1,17 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,88-0,85 (м, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)пентаноата (**246d**)

Соединение **246d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (500 мг, 1,858 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)пентаноат (**246c**) (454 мг, 2,044 ммоль), трифенилфосфин (536 мг, 2,044 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 750 мг, 2,044 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентаноат (**246d**) (300 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,36-7,19 (м, 3H), 7,05-6,93 (м, 1H), 5,54-5,37 (м, 2H), 5,15-4,99 (м, 1H), 4,04-3,87 (м, 3H), 1,95-1,79 (м, 1H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,52 (дд, J=6,6, 2,8 Гц, 6H), 1,27-1,09 (м, 2H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентаноата (**246e**)

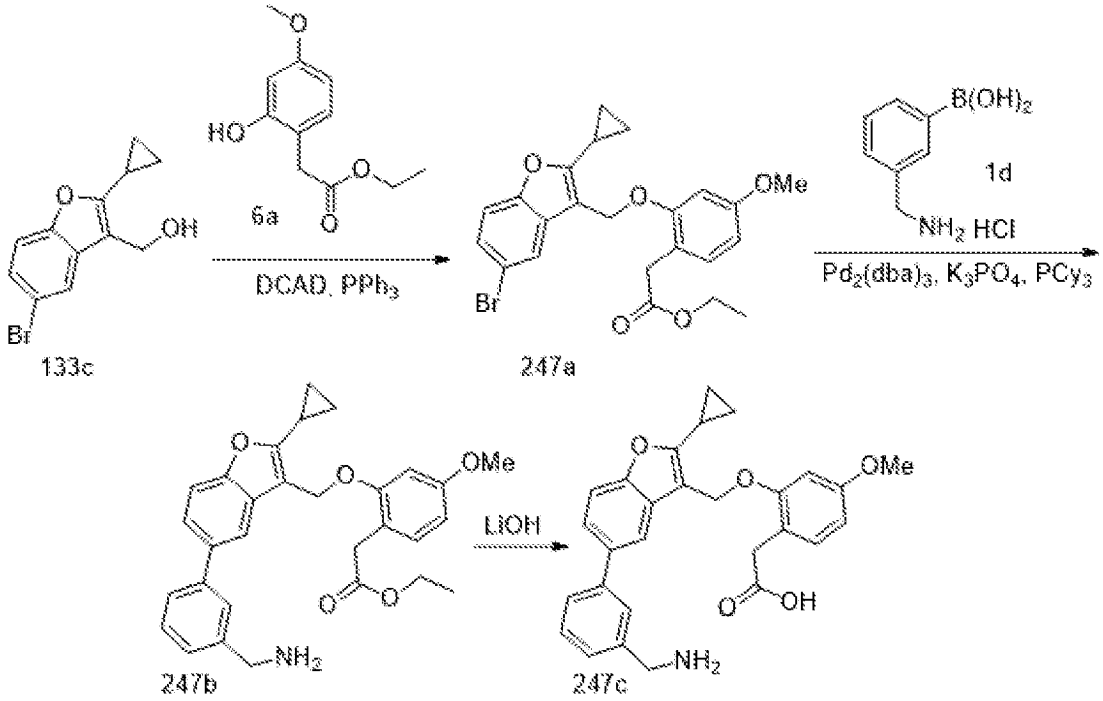
Соединение **246e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентаноата (**246d**) (300 мг, 0,634 ммоль) в диоксане (20 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (238 мг, 1,267 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,634 мл, 2,53 ммоль), трициклогексилфосфин (53,3 мг, 0,190 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (58,0 мг, 0,063 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентаноат (**246e**) (166 мг, выход 52%) в виде желтого масла; (ИЭР+): 500,3 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентановой кислоты (**246f**)

Соединение **246f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентаноата (**246e**) (166 мг, 0,332 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (80 мг, 1,901 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пентановой кислоты (**246f**) (74 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,49 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,90-7,82 (м, 2H), 7,78 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,53-5,38 (м, 2H), 5,13-4,97 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,92 (т, J=7,5

Гц, 1H), 1,85-1,69 (м, 1H), 1,58-1,39 (м, 7H), 1,16-0,87 (м, 2H), 0,58 (т, J=7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 472,3 (M+1); (ИЭР-) 470,3 (M-1).

Схема 247



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**247c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**247a**)

Соединение **247a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метанола (**133c**) (500 мг, 1,872 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (433 мг, 2,059 ммоль), трифенилфосфин (540 мг, 2,059 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 756 мг, 2,059 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**247a**) (300 мг, выход 35%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 1,10-1,03 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,1 и 483,1 (M+Na); (ИЭР-): 457,0 и 459,1 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**247b**)

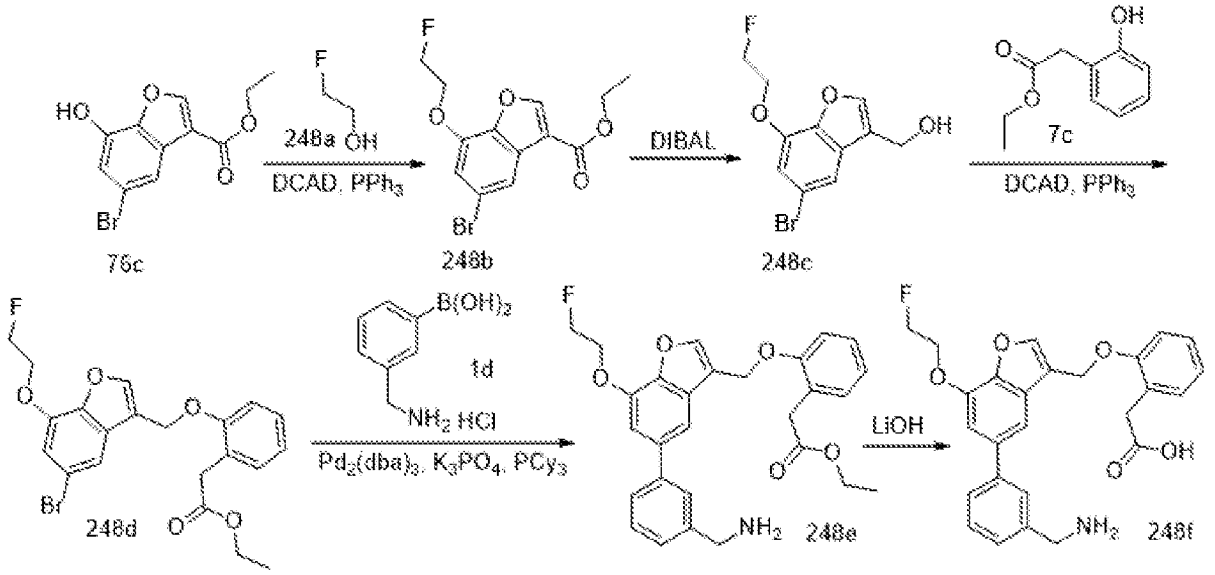
Соединение **247b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**247a**) (220 мг, 0,479 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-

(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (180 мг, 0,958 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,479 мл, 1,916 ммоль), трициклогексилфосфин (53,7 мг, 0,192 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (65,8 мг, 0,072 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**247b**) (86 мг, выход 37%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 486,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**247c**)

Соединение **247c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**247b**) (86 мг, 0,177 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (60,3 мг, 1,437 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-циклопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**247c**) (24 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,43 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,88 (дт, J=9,3, 1,5 Гц, 2H), 7,72 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,54-7,59 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,45-2,37 (м, 1H), 1,11-0,99 (м, 4H); МС (ИЭР+): 458,2 (М+1); (ИЭР-): 456,1 (М-1).

Схема 248



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**248f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-карбоксилата (**248b**)

Соединение **248b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3

Схемы 7, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (500 мг, 1,754 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя 2-фторэтанол (**248a**) (169 мг, 2,63 ммоль; CAS # 371-62-0), трифенилфосфин (529 мг, 2,017 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 741 мг, 2,017 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-карбоксилат (**248b**) (160 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 331,0 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метанола (**248c**)

Соединение **248c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-карбоксилата (**248b**) (420 мг, 1,268 ммоль)) в ДХМ (2,113 мл, соотношение 1), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,17 мл, 3,17 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метанол (**248c**) (245 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,52 (дд, J=4,9, 2,7 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=5,0, 2,5 Гц, 1H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**248d**)

Соединение **248d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метанола (**248c**) (219 мг, 0,757 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (150 мг, 0,832 ммоль), трифенилфосфин (228 мг, 0,870 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 320 мг, 0,870 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**248d**) (100 мг, выход 29%) в виде бесцветного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,94-4,80 (м, 1H), 4,79-4,66 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 4,43 (дд, J=4,8, 2,6 Гц, 1H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 473,0/475,0 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**248e**)

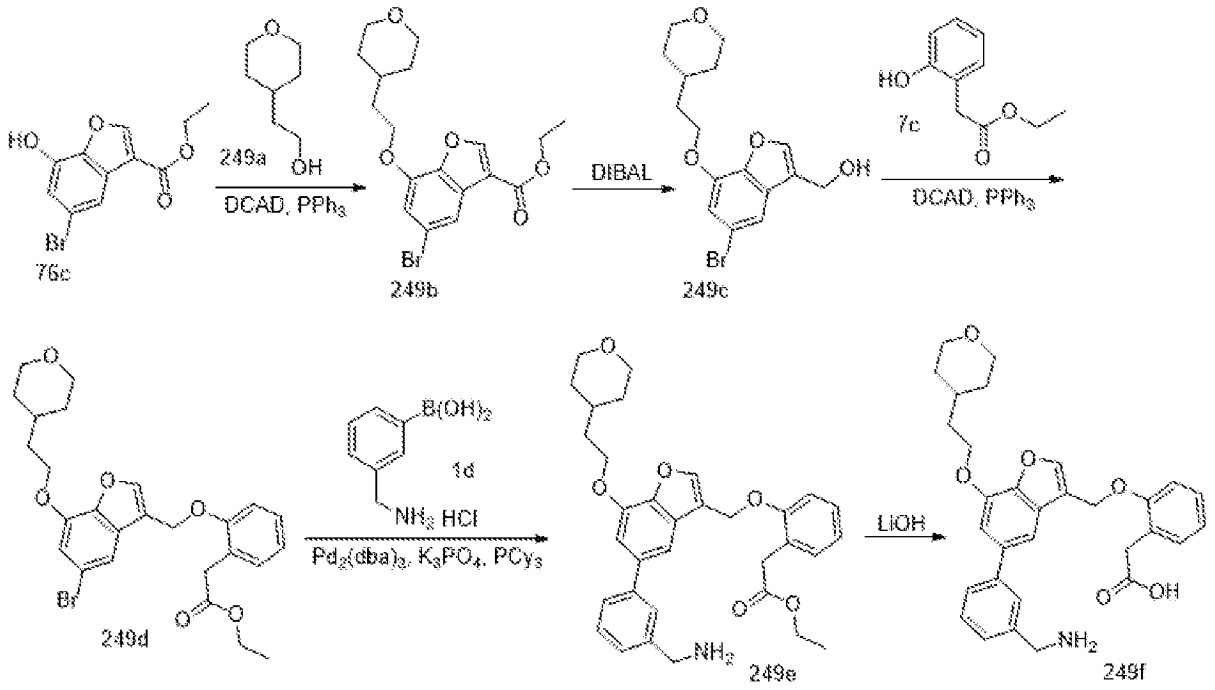
Соединение **248e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**248d**) (95 мг, 0,211 ммоль) в диоксане (7 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой

кислоты гидрохлорид (**1d**) (49,3 мг, 0,263 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,211 мл, 0,842 ммоль), трициклогексилфосфин (11,81 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (19,28 мг, 0,021 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**248e**) (44 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37-7,17 (м, 5H), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,93 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,76 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 478,2 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**248f**)

Соединение **248f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**248e**) (40 мг, 0,084 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) , ацетонитриле (0,25 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,251 мл, 0,251 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-фторэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**248f**) (19 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (дт, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 2H), 7,34 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,32-7,14 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,78 (дд, J=4,9, 2,6 Гц, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ 15,07. МС (ИЭР+): 450,1 (М+1); (ИЭР-): 448,2 (М-1).

Схема 249



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-карбоксилата (**249b**)

Соединение **249b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (1 г, 3,51 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанол (**249a**) (571 мг, 4,38 ммоль; CAS # 4677-18-3), трифенилфосфин (1,058 г, 4,03 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,481 г, 4,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-карбоксилат (**249b**) (1,3 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,35 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,25 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,84 (ддд, J=11,2, 4,6, 1,8 Гц, 2H), 3,29 (тд, J=11,7, 10,8, 2,6 Гц, 2H), 1,81-1,61 (м, 5H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,20 (м, 2H); МС (ИЭР+): 419,1/421,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метанола (**249c**)

Соединение **249c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-карбоксилата (**249b**) (1,25 г, 3,15 ммоль)) в ДХМ (5,25 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (7,87 мл, 7,87 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)этокси)бензофуран-3-ил)метанол (**249c**) (892 мг, выход 80%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,84 (ддд, J=11,2, 4,5, 1,7 Гц, 2H), 3,32-3,23 (м, 2H), 1,80-1,59 (м, 5H), 1,25 (ддд, J=18,5, 8,7, 4,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 377,1/379,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249d**)

Соединение **249d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метанола (**249c**) (269 мг, 0,757 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (150 мг, 0,832 ммоль), трифенилфосфин (228 мг, 0,870 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 320 мг, 0,870 ммоль) в ДХМ (5 мл), перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**249d**) (200 мг, выход 51%) в виде бесцветного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,40 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,24 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,88-3,79 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,32-3,22 (м, 2H), 1,85-1,59 (м, 5H), 1,38-1,18 (м, 2H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 517,1/519,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249e**)

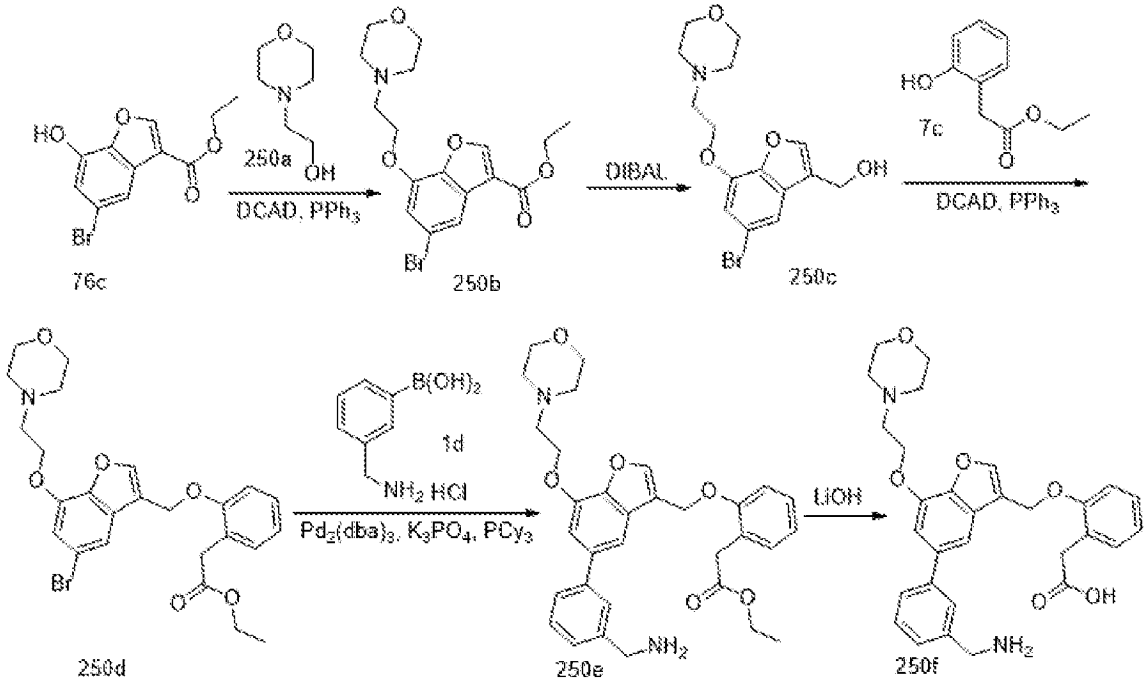
Соединение **249e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249d**) (195 мг, 0,377 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (88 мг, 0,471 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,377 мл, 1,508 ммоль), трициклогексилфосфин (21,14 мг, 0,075 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (34,5 мг, 0,038 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**249e**) (154 мг, выход 75%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,47 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,90-3,69 (м, 6H), 3,56 (с, 2H), 3,33-3,24 (м, 2H), 1,86-1,60 (м, 5H), 1,31-1,22 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 544,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249f**)

Соединение **249f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249e**) (150 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (1,66 мл), ацетонитриле (0,83 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,828 мл, 0,828 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249f**) (87 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,34-7,15 (м, 4H), 6,99-6,86 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,35 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,85 (дд, J=11,4, 4,5, 1,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,33-3,22 (м, 2H), 1,88-1,60 (м, 5H), 1,39-1,16 (м, 2H). МС (ИЭР+): 516,2 (M+1); (ИЭР-): 514,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{31}H_{33}NO_6$,0,5H_2O. HCl: C, 66,36; H, 6,29; Cl, 6,32; N, 2,50; найдено: C, 66,08; H, 6,03; Cl, 6,08; N, 2,49.

Схема 250



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-карбоксилата (**250b**)

Соединение **250b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**76c**) (1 г, 3,51 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя 2-морфолиноэтанол (**250a**) (920 мг, 7,02 ммоль; CAS # 622-40-2), трифенилфосфин (1,058 г, 4,03 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,481 г, 4,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной

флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-карбоксилат (**250b**) (0,9 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (с, 1H), 7,64 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,42-4,27 (м, 4H), 3,62-3,53 (м, 4H), 2,76 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,50 (с, 4H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 398,1/400,1 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метанола (**250c**)

Соединение **250c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-карбоксилата (**250b**) (0,85 г, 2,134 ммоль) в ДХМ (3,56 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (5,34 мл, 5,34 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метанол (**250c**) (0,7 г, выход 92%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,90 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 4,29 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,67-3,50 (м, 4H), 2,75 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,51 (д, J=1,9 Гц, 4H); МС (ИЭР+): 356,1/358,1 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250d**)

Соединение **250d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метанола (**250c**) (270 мг, 0,757 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (150 мг, 0,832 ммоль), трифенилфосфин (228 мг, 0,870 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 320 мг, 0,870 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/ MeOH (соотношение 9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**250d**) (290 мг, выход 74%) в виде бесцветного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,66 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 4H), 3,76 (т, J=12,2 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,25 (д, J=11,5 Гц, 2H), 1,03 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 518,1/520,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250e**)

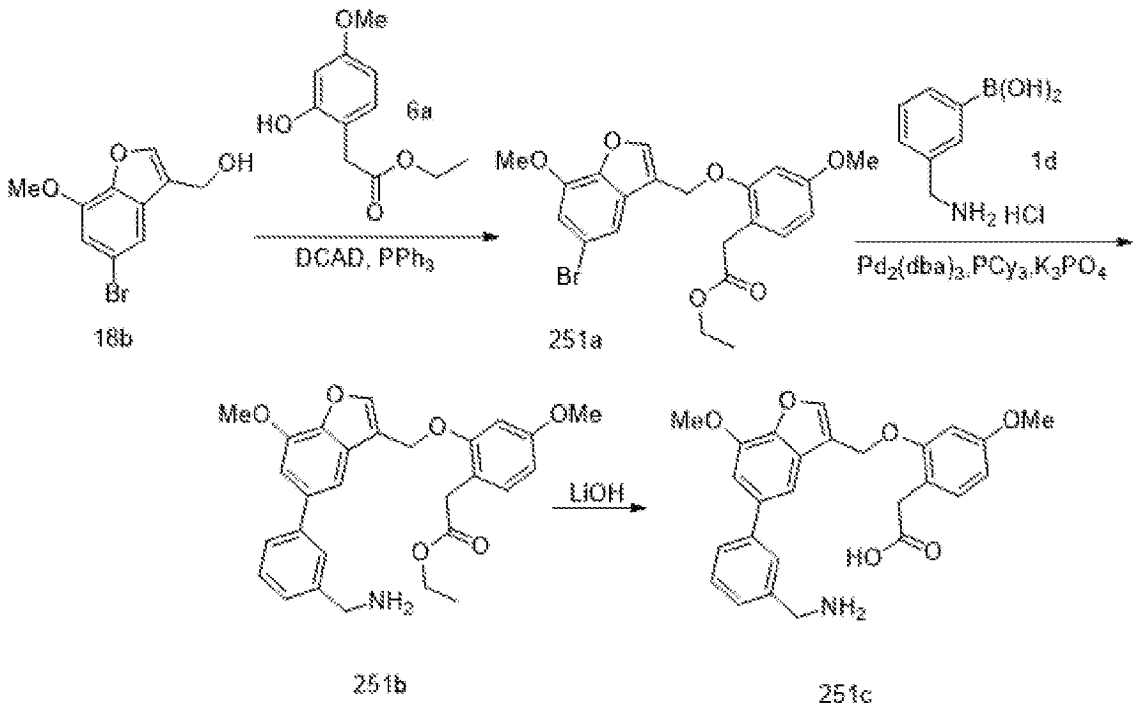
Соединение **250e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250d**) (110 мг, 0,212 ммоль) в диоксане (7 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (49,7 мг, 0,265 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,212 мл, 0,849 ммоль), трициклогексилфосфин (11,90 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (19,43 мг, 0,021 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 4 ч. Это дало после

обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**250e**) (15 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 545,3 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250f**)

Соединение **250f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250e**) (14 мг, 0,026 ммоль) в ТГФ (0,2 мл), ацетонитриле (0,1 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,103 мл, 0,103 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2-морфолиноэтокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250f**) (7 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 7,95 (с, 1H), 7,92 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,8, 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,78 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 4,10 (дд, J=13,1, 3,6 Гц, 2H), 3,90 (ддд, J=13,3, 11,6, 2,1 Гц, 2H), 3,80-3,67 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H); МС (ИЭР+): 517,2 (М+1).

Схема 251



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**251c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**251a**)

Соединение **251a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**) (300 мг, 1,167 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (270 мг, 1,284 ммоль), трифенилфосфин (352 мг, 1,342 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 493 мг, 1,342 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**251a**) (370 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 449,0/451,0 (M+1); 471,0/473,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**251b**)

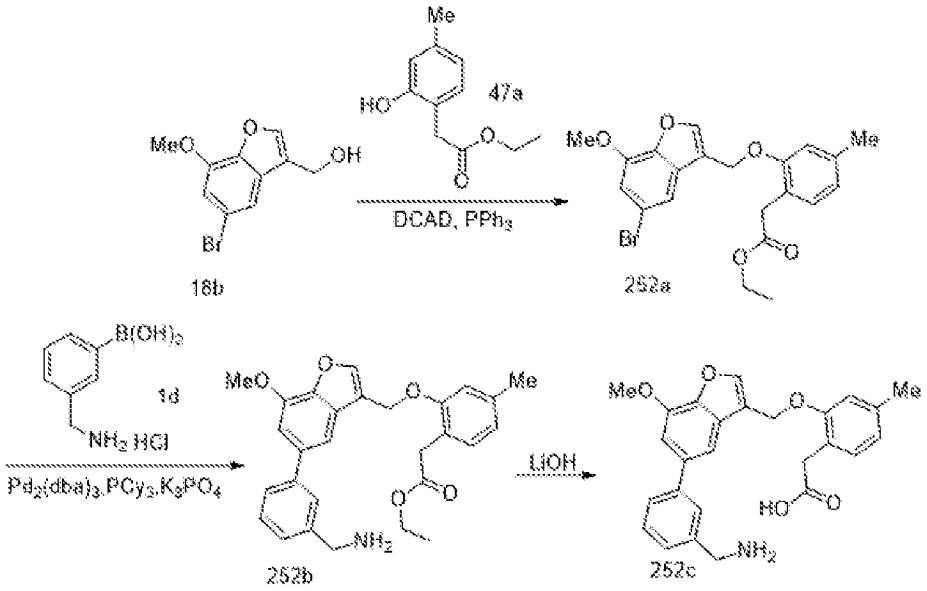
Соединение **251b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**251a**) (300 мг, 0,668 ммоль) в диоксане (22 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (156 мг, 0,835 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,668 мл, 2,67 ммоль), трициклогексилфосфин (0,056 г, 0,200 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (92 мг, 0,100 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**251b**) (150 мг, выход 47%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,84-3,66 (м, 7H), 3,47 (с, 2H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 476,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**251c**)

Соединение **251c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**251b**) (140 мг, 0,294 ммоль) в ТГФ (1,8 мл), ацетонитриле (0,9 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,883 мл, 0,883 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**251c**) (111 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H). МС (ИЭР+): 448,2 (M+1); (ИЭР-): 446,1 (M-1); Анализ

рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_6$,0,75H_2O.HCl: C, 62,78; H, 5,57; Cl, 7,13; N, 2,82; найдено: C, 62,73; H, 5,59; Cl, 6,91; N, 2,88.

Схема 252



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**252c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**252a**)

Соединение **252a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**) (300 мг, 1,167 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (249 мг, 1,284 ммоль), трифенилфосфин (352 мг, 1,342 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 493 мг, 1,342 ммоль) в ДХМ (5 мл), перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**252a**) (375 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 433,0/435,0 (M+1); 455,0/457,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**252b**)

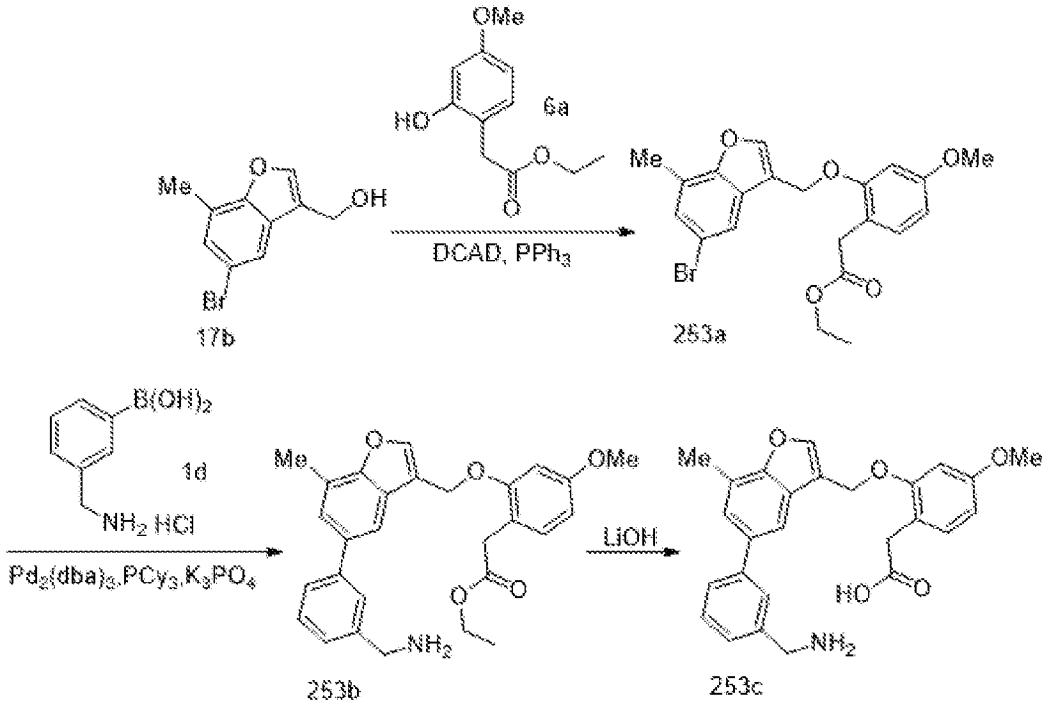
Соединение **252b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**252a**) (300 мг, 0,692 ммоль) в диоксане (22 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (162 мг, 0,865 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,692 мл, 2,77 ммоль), трициклогексилфосфин (0,058 г, 0,208 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (95 мг, 0,104 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**252b**) (175 мг, выход 55%) в

виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 460,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**252c**)

Соединение **252c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**252b**) (160 мг, 0,348 ммоль) в ТГФ (2,1 мл), ацетонитриле (1,05 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (1,045 мл, 1,045 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**252c**) (95 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,31 (с, 3H). МС (ИЭР+): 432,2 (М+1); (ИЭР-): 430,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_5$ H_2O,1,05HCl: C, 64,02; H, 5,80; Cl, 7,63; N, 2,87; найдено: C, 64,29; H, 5,79; Cl,7,74; N, 3,04.

Схема 253



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**253c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**253a**)

Соединение **253a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**17b**) (240 мг, 0,996 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (230 мг, 1,095

ммоль), трифенилфосфин (300 мг, 1,145 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 420 мг, 1,145 ммоль) в ДХМ (4 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**253a**) (265 мг, выход 61%) в виде бесцветной смолы; МС (ИЭР+): 455,0/457,0 (M+Na).

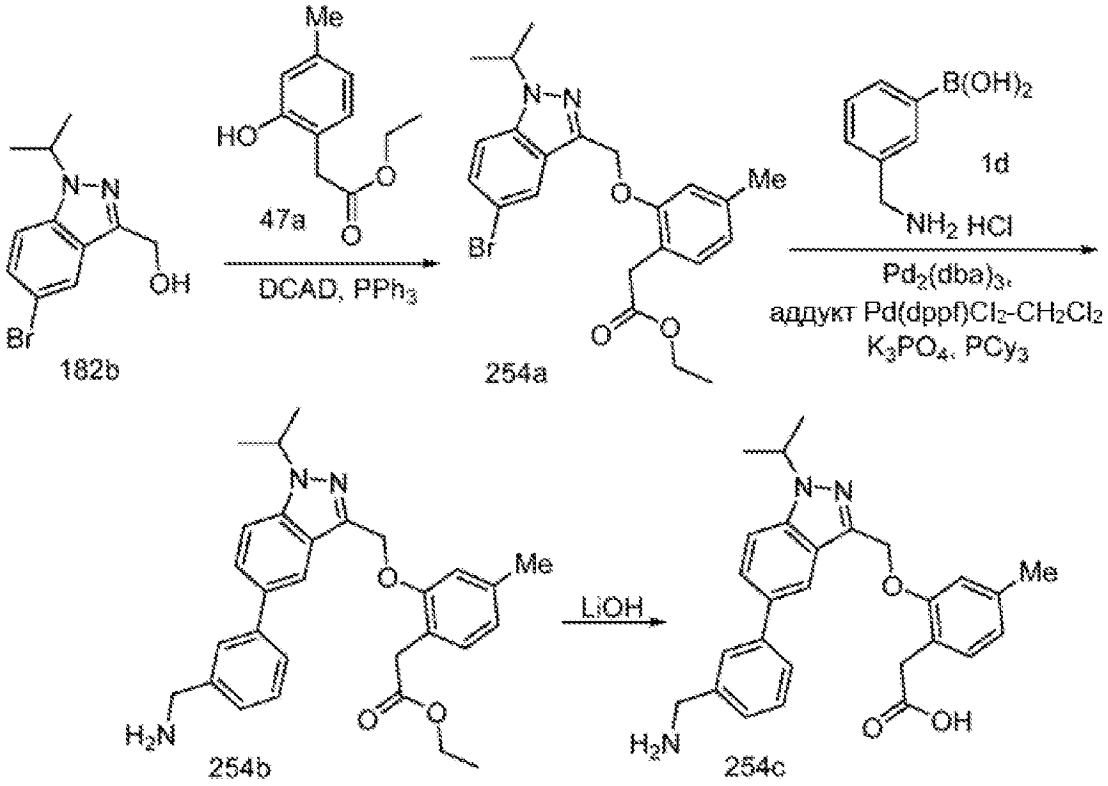
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)- 7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**253b**)

Соединение **253b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**253a**) (260 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (141 мг, 0,75 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,6 мл, 2,4 ммоль), трициклогексилфосфин (50,5 мг, 0,18 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (82 мг, 0,09 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**253b**) (160 мг, выход 58%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 460,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**253c**)

Соединение **253c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**253b**) (150 мг, 0,326 ммоль) в ТГФ (2 мл), ацетонитриле (1 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,979 мл, 0,979 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**253c**) (85 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,33 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,57-7,42 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,56 (с, 3H). МС (ИЭР+): 432,2 (M+1); (ИЭР-): 430,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_5$,0,5H_2O.HCl: C, 65,47; H, 5,71; Cl, 7,43; N, 2,94; найдено: C, 65,52; H, 5,44; Cl, 7,82; N, 3,04.

Схема 254



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**254c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**254a**)

Соединение **254a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (320 мг, 1,189 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (374 мг, 1,427 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (242 мг, 1,248 ммоль), раствор DCAD (524 мг, 1,427 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**254a**) (400 мг, выход 76%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 445,10 и 447,10 (M+1); 467,05 и 469,10 (M+Na); МС (ИЭР-): 443,10 и 445,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**254b**)

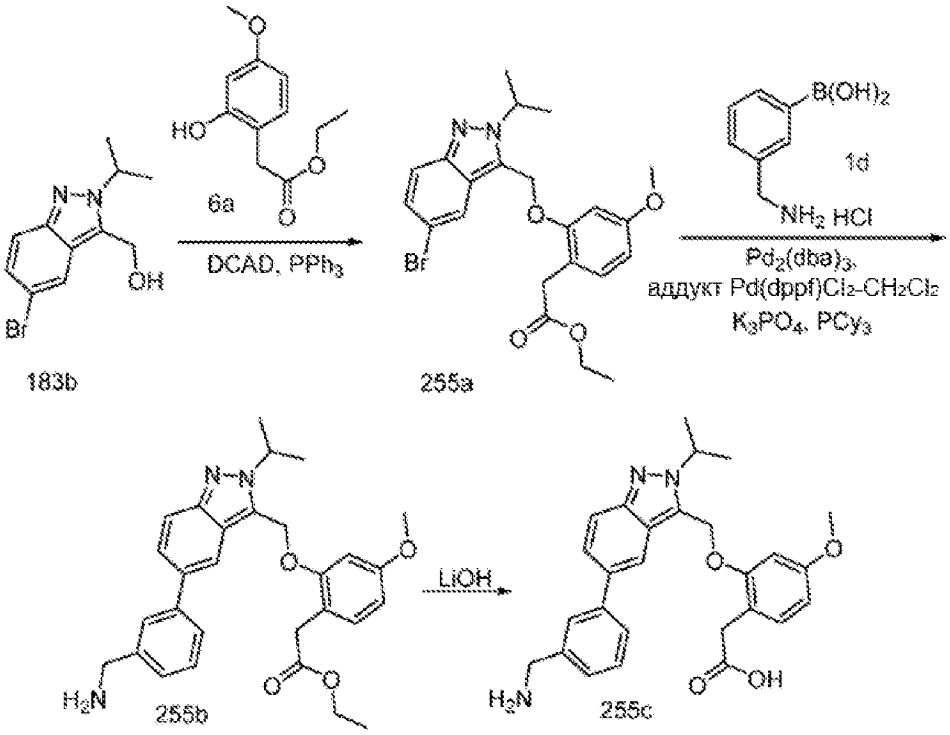
Соединение **254b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**254a**) (400 мг, 0,898 ммоль) в диоксане (4 мл) и ТГФ (4 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (337 мг, 1,796 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,796 мл, 3,59 ммоль), трициклогексилфосфин (50,4 мг, 0,180 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (82 мг, 0,090 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (73,3 мг, 0,090 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**254b**) (270 мг, выход 64%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,20 (M+1); МС (ИЭР-): 470,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**254c**)

Соединение **254c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**254b**) (270 мг, 0,573 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (72,1 мг, 1,718 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**254c**) (95 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,04 (г, J=6,5 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); МС (ИЭР-): 442,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{29}N_3O_3.HCl.H_2O$: C, 65,12; H, 6,48; Cl, 7,12; N, 8,44; найдено: C, 65,41; H, 6,35; Cl, 6,97; N, 8,50.

Схема 255



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**255c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**255a**)

Соединение **255a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метанола (**183b**) (550 мг, 2,044 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (643 мг, 2,452 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (451 мг, 2,146 ммоль), раствор DCAD (900 мг, 2,452 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**255a**) (220 мг, выход 23%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 461,10 и 463,05 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**255b**)

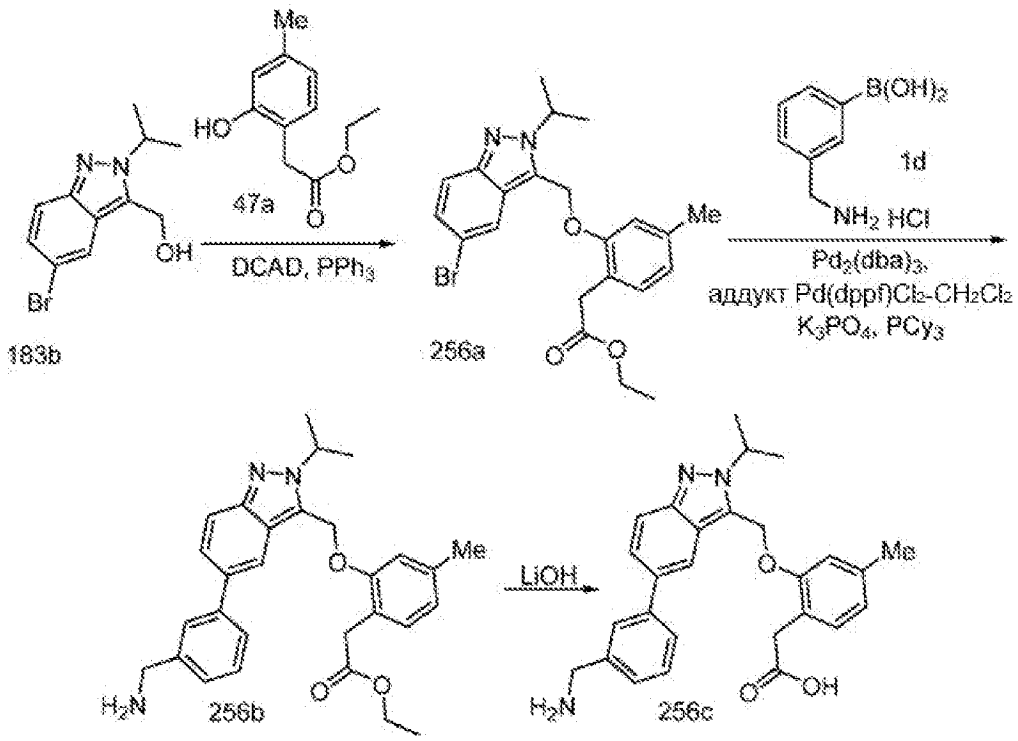
Соединение **255b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**255a**) (220 мг, 0,477 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (179 мг, 0,954 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,954 мл, 1,907 ммоль), трициклогексилфосфин (26,7 мг, 0,095 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (43,7 мг, 0,048 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38,9 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**255b**) (70 мг, выход 30%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**255c**)

Соединение **255c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**255b**) (70 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (18,07 мг, 0,431 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**255c**) (40 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,11- 4,83 (м, 1H), 4,20-4,03 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 1,55 (д, J=6,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 460,80 (M+1); (ИЭР-): 458,80 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{29}N_3O_4$,1,5HCl,2H_2O: C, 58,93; H, 6,32; Cl, 9,66; N, 7,64;

найдено: C, 59,10; H, 6,10; Cl, 9,95; N, 7,42.

Схема 256



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**256c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**256a**)

Соединение **256a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метанола (**183b**) (550 мг, 2,044 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (643 мг, 2,452 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (417 мг, 2,146 ммоль), раствор DCAD (900 мг, 2,452 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**256a**) (190 мг, выход 21%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,98 (п, J=6,5 Гц, 1H), 3,80 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 445,10 и 447,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**256b**)

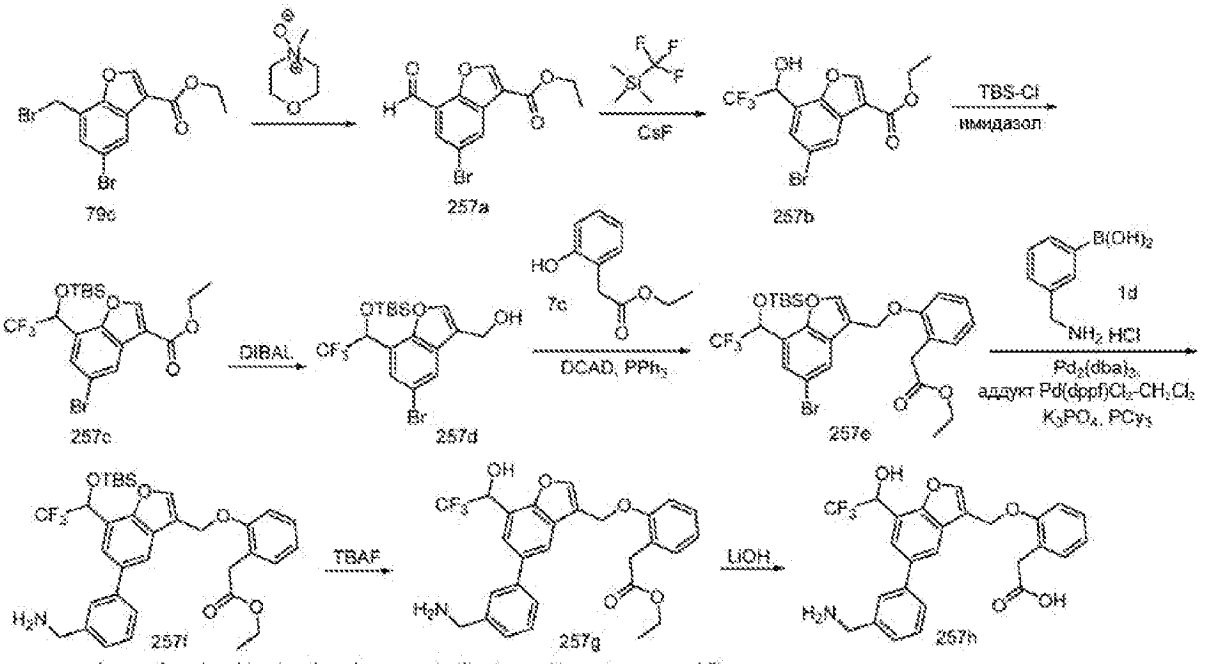
Соединение **256b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**256a**) (190 мг, 0,427 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл),

используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (160 мг, 0,853 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,853 мл, 1,707 ммоль), трициклогексилфосфин (23,93 мг, 0,085 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (39,1 мг, 0,043 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,8 мг, 0,043 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**256b**) (130 мг, выход 65%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**256c**)

Соединение **256c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**256b**) (130 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (34,7 мг, 0,827 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-изопропил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**256c**) (80 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,2, 2,9 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,17-4,89 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); МС (ИЭР-): 442,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{29}N_3O_3$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 62,83; H, 6,49; Cl, 8,59; N, 8,14; найдено: C, 62,52; H, 6,36; Cl, 9,00; N, 8,01.

Схема 257



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**257h**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-формилбензофуран-3-карбоксилата (**257a**)

К раствору этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (500 мг, 1,381 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 4-метилморфолин 4-оксид (485 мг, 4,14 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] с получением этил-5-бром-7-формилбензофуран-3-карбоксилата (**257a**) (150 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H);МС (ИЭР+): 296,90 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**257b**)

Соединение **257b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 140, из этил-5-бром-7-формилбензофуран-3-карбоксилата (**257a**) (0,45 г, 1,515 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), используя триметил(трифторметил)силан (0,280 г, 1,969 ммоль), CsF (0,230 г, 1,515 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-5-бром-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбоксилат (**257b**) (800 мг, выход 69%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 5,65 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**257c**)

Соединение **257c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 140, из этил-5-бром-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**257b**) (400 мг, 1,09 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл), используя TBS-Cl (246 мг, 1,634 ммоль), имидазол (148 мг, 2,179 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 18 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-карбоксилат (**257c**) (270 мг, выход 52%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,83 (к, J=6,5 Гц, 1H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,13 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).

Стадия-4: Получение (5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метанола (**257d**)

Соединение **257d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-карбоксилата (**257c**) (270 мг, 0,561 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (1,402 мл, 1,402 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%) (5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метанол (**257d**) (105 мг, выход 43%) в виде светло-желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (с, 1Н), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,79-5,72 (м, 1Н), 5,26 (т, J=5,6 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2Н), 0,84 (с, 9Н), 0,12 (с, 3Н), -0,07 (с, 3Н).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257e**)

Соединение **257e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метанола (**257d**) (100 мг, 0,228 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (71,6 мг, 0,273 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (43,1 мг, 0,239 ммоль) раствор DCAD (100 мг, 0,273 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**257e**) (100 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,25 (с, 1Н), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,34-7,25 (м, 1Н), 7,25-7,16 (м, 2Н), 6,93 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1Н), 5,84-5,74 (м, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 3,87 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,55 (с, 2Н), 0,92-0,86 (м, 3Н), 0,85 (с, 9Н), 0,14 (с, 3Н), -0,06 (с, 3Н).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257f**)

Соединение **257f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257e**) (100 мг, 0,166 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (62,3 мг, 0,332 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,332 мл, 0,665 ммоль), трициклогексилфосфин (9,32 мг, 0,033 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (15,22 мг, 0,017 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (13,58 мг, 0,017 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**257f**)(80 мг, 77% выход) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 628,70 (М+1).

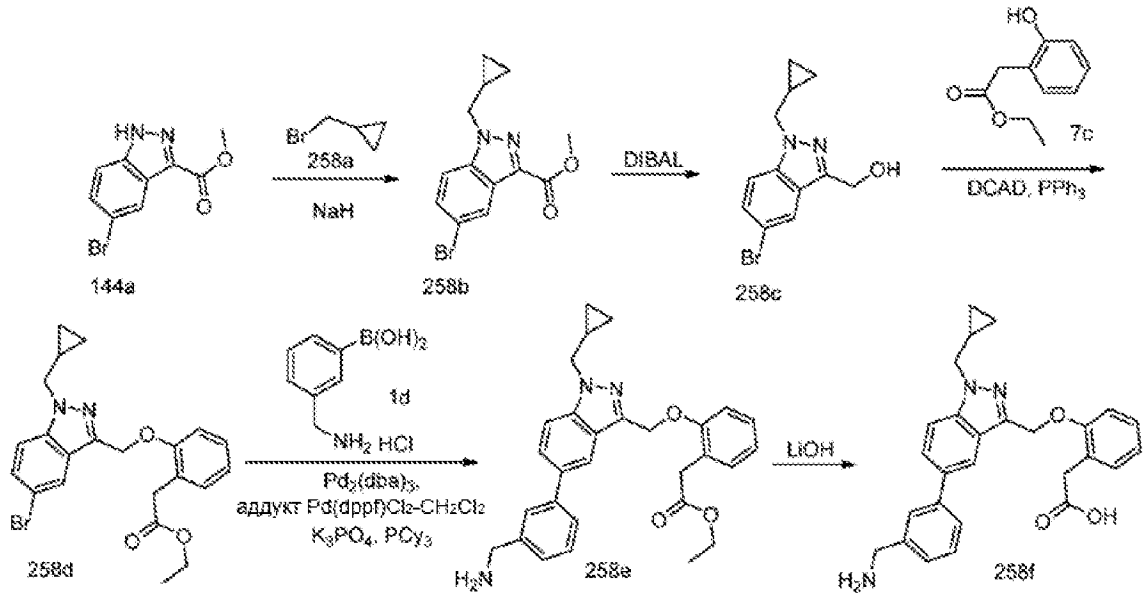
Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257g**)

Соединение **257g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 3, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,2-трифторэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257f**) (80 г, 0,127 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя 1М TBAF в ТГФ (0,191 мл, 0,191 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**257g**) (60 мг, выход 92%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 514,70 (М+1).

Стадия-8: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**257h**)

Соединение **257h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**257g**) (60 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (14,71 мг, 0,351 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**257h**) (20 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,20 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,87-7,79 (м, 2Н), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,51-7,43 (м, 1Н), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,25-7,17 (м, 3Н), 6,93 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 5,73-5,61 (м, 1Н), 5,34 (с, 2Н), 4,13 (с, 2Н), 3,54 (с, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -76,59; МС (ИЭР+): 486,10 (М+1); (ИЭР-): 484,10 (М-1).

Схема 258



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**258f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**258b**)

Соединение **258b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 67, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**144a**) (3 г, 11,76 ммоль) в ДМФА (40 мл), используя (бромметил)циклопропан (**258a**) (4,76 г, 35,3 ммоль; CAS # 7051-34-5), гидрид натрия (941 мг, 23,52 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] метил-5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-карбоксилат (**258b**) (0,810 г, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,21 (д, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 4,43 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,40-1,23 (м, 1H), 0,56-0,39 (м, 4H).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**258c**)

Соединение **258c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из метил-5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**258b**) (0,8 г, 2,59 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (6,47 мл, 6,47 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метанол (**258c**) (0,53 г, выход 73%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J=3,8 Гц, 2H), 4,24 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,30-1,18 (м, 1H), 0,50-0,34 (м, 4H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**258d**)

Соединение **258d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**258c**) (150 мг, 0,534 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (358 мг, 1,365 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (246 мг, 1,365 ммоль), раствор DCAD (168 мг, 0,640 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**258d**) (120 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,93 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,33-1,21 (м, 1H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,50-0,37 (м, 4H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**258e**)

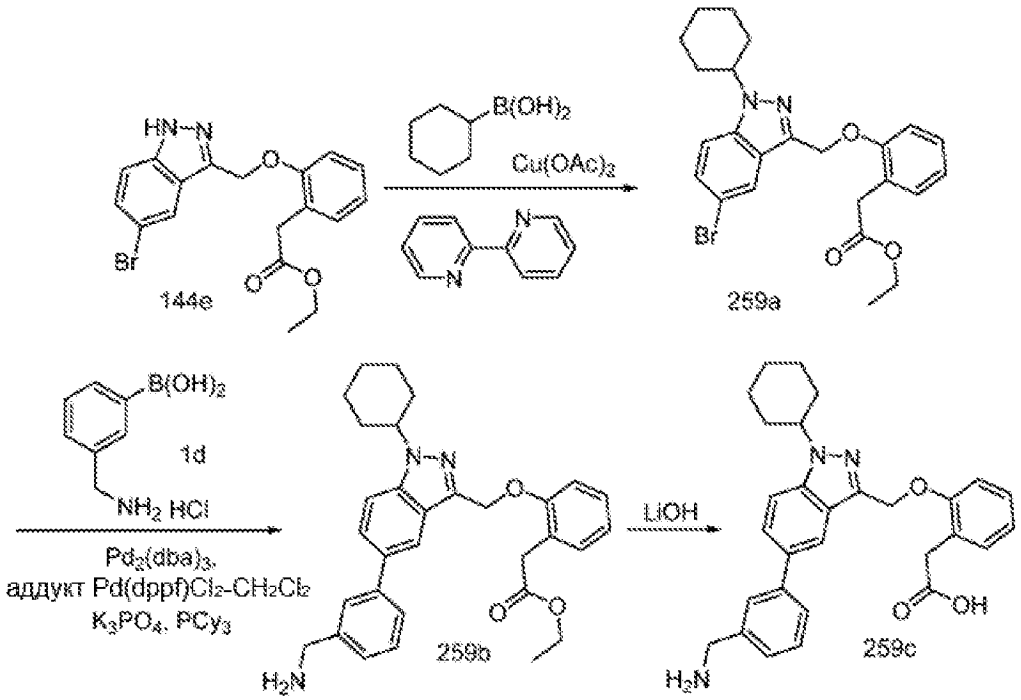
Соединение **258e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**258d**) (120 мг, 0,271 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (101 мг, 0,541 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,541 мл, 1,083 ммоль), трициклогексилфосфин (15,18 мг, 0,054 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (24,79 мг, 0,027 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (22,1 мг, 0,027 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**258e**) (100 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 470,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**258f**)

Соединение **258f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**258e**) (100 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (26,8 мг, 0,639 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**258f**) (40 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (с, 3H, D2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 1H), 6,92 (ддд, J=7,8, 6,3, 2,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,35 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,39-1,14 (м, 1H), 0,57-0,33 (м, 4H); МС (ИЭР+): 442,20 (M+1); (ИЭР-): 440,20 (M-1); Анализ рассчитывали для

$C_{27}H_{27}N_3O_3$,1,5HCl,1,25H_2O: C, 62,52; H, 6,02; Cl, 10,25; N, 8,10; найдено: C, 62,77; H, 6,00; Cl, 10,70; N, 8,31.

Схема 259



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**259c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**259a**)

Соединение **259a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (0,500 г, 1,285 ммоль) в DCE (10 мл), используя циклогексилбороновую кислоту (0,329 г, 2,57 ммоль), 2,2'-бипиридин (201 мг, 1,285 ммоль), ацетат меди (II) (0,233 г, 1,285 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**259a**) (0,330 г, выход 55%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 471,10 и 473,10 (M+1); 493,10 и 495,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**259b**)

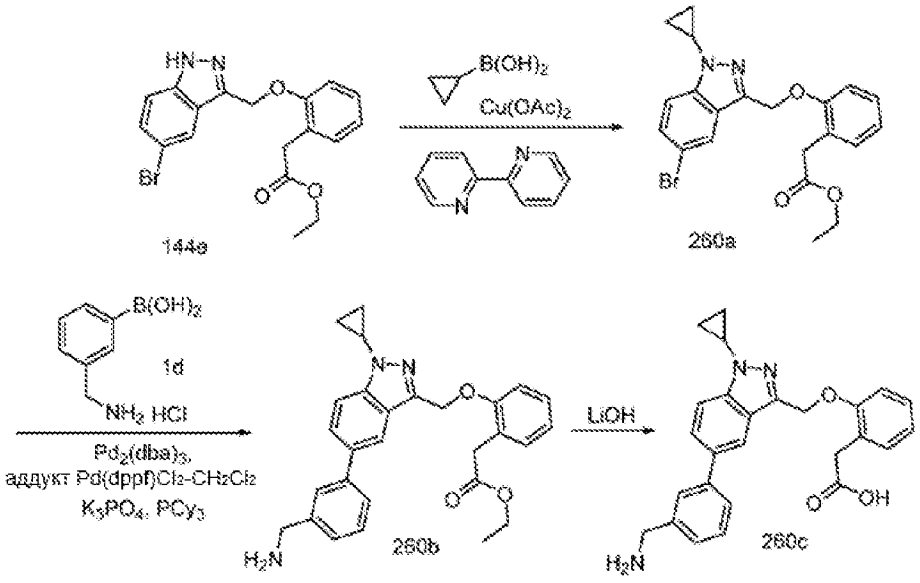
Соединение **259b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**259a**) (0,33 г, 0,7 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (262 мг, 1,4 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,4 мл, 2,8 ммоль), трициклогексилфосфин (39,3 мг, 0,14 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (64,1 мг, 0,07 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (57,2 мг, 0,07 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**259b**) (0,200 г, выход 57%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 498,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**259c**)

Соединение **259c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**259b**) (200 мг, 0,402 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (101 мг, 2,411 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**259c**) (65 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,53 -7,43 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,80-4,53 (м, 1H), 4,25-3,97 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,06-1,79 (м, 6H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,64-1,41 (м, 2H), 1,41-1,15 (м, 1H); МС (ИЭР+): 470,30 (M+1); МС (ИЭР-): 468,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{31}N_3O_3$.HCl.H_2O: C, 66,47; H, 6,54; Cl, 6,76; N, 8,02; найдено: C, 66,29; H, 6,40; Cl, 6,99; N, 7,87.

Схема 260



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**260c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**260a**)

Соединение **260a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (500 мг,

1,285 ммоль) в DCE (10 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (221 мг, 2,57 ммоль), 2,2'-бипиридин (201 мг, 1,285 ммоль), ацетат меди (II) (233 мг, 1,285 ммоль), карбонат натрия (272 мг, 2,57 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. с последующим нагреванием при 70°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**260a**) (220 мг, выход 40%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,95 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (ддт, J=7,2, 5,5, 2,4 Гц, 2H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,19-1,08 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**260b**)

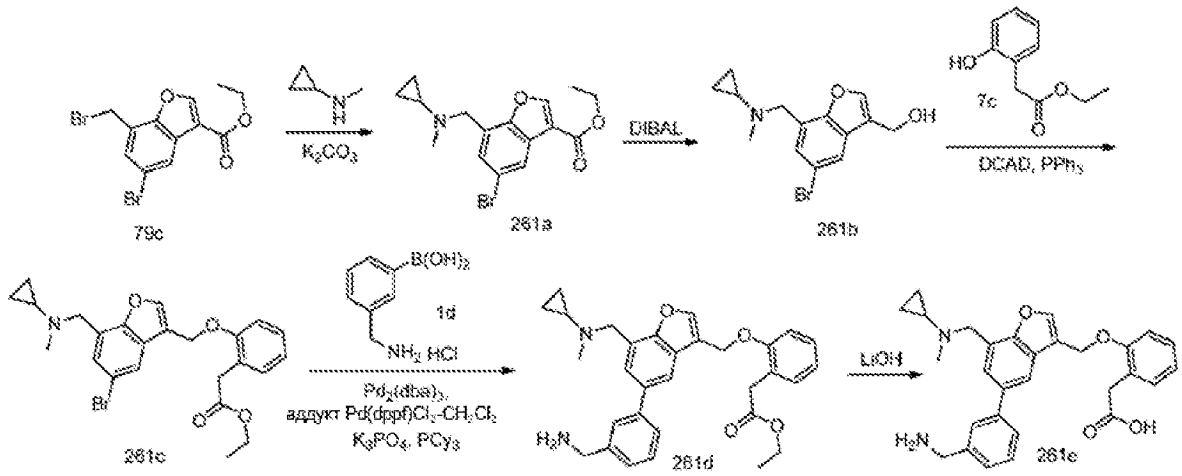
Соединение **260b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**260a**) (200 мг, 0,466 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (175 мг, 0,932 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,932 мл, 1,863 ммоль), трициклогексилфосфин (26,1 мг, 0,093 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (42,7 мг, 0,047 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (38 мг, 0,047 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**260b**) (150 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 456,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**260c**)

Соединение **260c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**260b**) (150 мг, 0,329 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (41,5 мг, 0,988 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**260c**) (60 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,74 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,20-1,11 (м, 4H); МС (ИЭР+): 428,20 (M+1); (ИЭР-): 426,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}N_3O_3$,1,2HCl. 0,25H_2O: C, 65,64; H, 5,66; Cl, 8,94; N, 8,83; найдено: C, 65,48; H, 5,52;

Cl, 8,70; N, 8,85.

Схема 261



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**261e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**261a**)

Соединение **261a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (500 мг, 1,381 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя N-метилциклопропанамин (196 мг, 2,76 ммоль; CAS # 5163-20-2) карбонат калия (573 мг, 4,14 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**261a**) (450 мг, выход 93%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 352,05 (М+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**261b**)

Соединение **261b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**261a**) (450 мг, 1,278 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (3,19 мл, 3,19 ммоль) и перемешивая при -78°С в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**261b**) (240 мг, выход 61%) в виде светло-желтого масла; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (с, 1Н), 7,78 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 5,25-5,12 (м, 1Н), 4,63-4,53 (м, 2Н), 3,88 (с, 2Н), 2,19 (с, 3Н), 1,81-1,71 (м, 1Н), 0,45-0,34 (м, 4Н); МС (ИЭР+): 310,10 и 312,15 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**261c**)

Соединение **261c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**261b**) (240 мг, 0,774 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (244 мг, 0,928 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (146 мг, 0,812 ммоль) в ДХМ (5 мл), раствор DCAD (341 мг, 0,928 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**261c**) (350 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 472,10 и 474,10 (М+1); (ИЭР-): 470,10 и 472,10 (М-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**261d**)

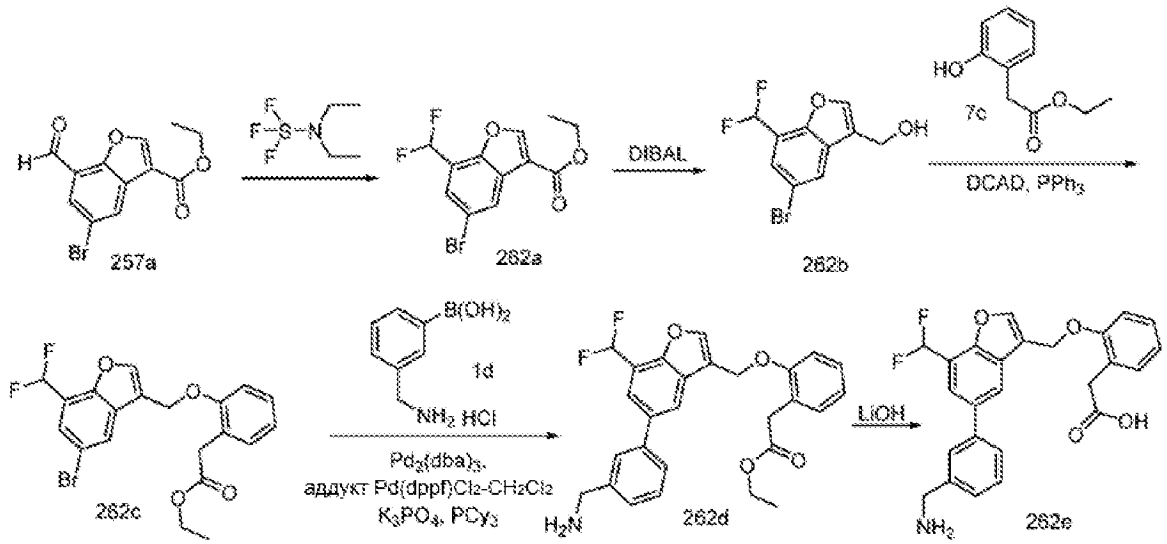
Соединение **261d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**261c**) (350 мг, 0,741 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (278 мг, 1,482 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,482 мл, 2,96 ммоль), трициклогексилфосфин (41,6 мг, 0,148 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (67,8 мг, 0,074 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (60,5 мг, 0,074 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**261d**) (200 мг, выход 54%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 499,25 (М+1); (ИЭР-): 497,20 (М-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**261e**)

Соединение **261e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**261d**) (200 мг, 0,401 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (67,3 мг, 1,604 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропил(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**261e**) (55 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,51 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,22 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 7,28 (тд, J=7,7, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 2H), 6,98-6,88 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,22-4,00 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 1,17-0,63 (м, 4H); МС (ИЭР+): 471,20

(M+1); (ИЭР-): 469,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{30}N_2O_4$,2HCl,1,75H_2O: C, 60,58; H, 6,22; Cl, 12,33; N, 4,87; найдено: C, 60,79; H, 6,16; Cl, 12,57; N, 5,03.

Схема 262



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-карбоксилата (**262a**)

Соединение **262a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 139, из этил-5-бром-7-формилбензофуран-3-карбоксилата (**257a**) (750 мг, 2,52 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифторид диэтиламиносеры (DAST) (0,434 мл, 3,28 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-карбоксилат (**262a**) (520 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 318,20 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**262b**)

Соединение **262b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-карбоксилата (**262a**) (520 мг, 1,630 ммоль) в ТГФ (10 мл, используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (4,07 мл, 4,07 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метанол (**262b**) (230 мг, выход 51%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (дт, J=2,2, 1,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,68 (к, J=1,5 Гц, 1H), 7,44-7,11 (м, 1H), 5,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, J=5,6, 1,1 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -110,41 - -115,12 (м).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262c**)

Соединение **262c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**262b**) (230 мг, 0,830

ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (261 мг, 0,996 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (157 мг, 0,872 ммоль) в ДХМ (5 мл), раствор DCAD (366 мг, 0,996 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**262c**) (0,2 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 439,00 (М+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262d**)

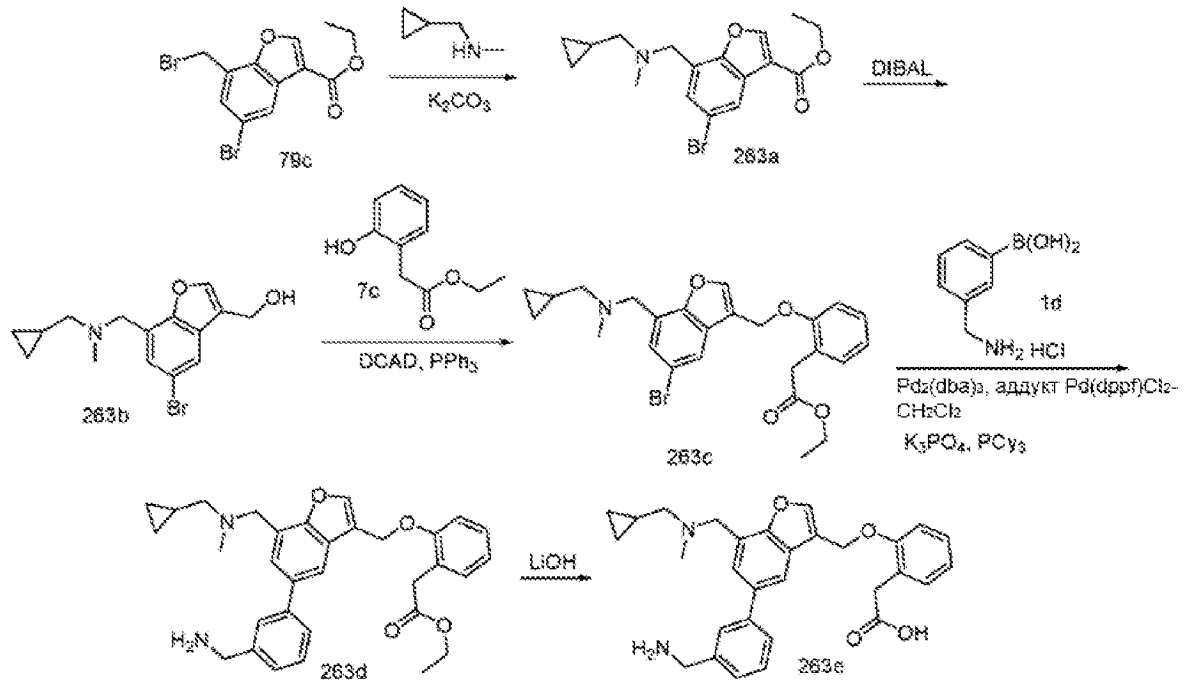
Соединение **262d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262c**) (200 мг, 0,455 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (171 мг, 0,911 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,911 мл, 1,821 ммоль), трициклогексилфосфин (25,5 мг, 0,091 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,7 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (37,2 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**262d**) (150 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 466,20 (М+1); МС (ИЭР-): 464,10 (М-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**)

Соединение **262e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262d**)

(150 мг, 0,322 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (54,1 мг, 1,289 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(дифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**) (35 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,26 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,91 (д, J=11,5 Гц, 2Н), 7,83-7,72 (м, 1Н), 7,67-7,41 (м, 3Н), 7,28 (тд, J=7,3, 1,6 Гц, 1Н), 7,25-7,13 (м, 2Н), 6,98-6,88 (м, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 4,12 (с, 2Н), 3,54 (с, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,01 (д, J=54,6 Гц); МС (ИЭР+): 438,15 (М+1); (ИЭР-): 436,10 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl,0,25H_2O: С, 62,77; Н, 4,74; Cl, 7,41; N, 2,93 найдено: С, 62,61; Н, 4,77; Cl, 7,15; N, 2,92.

Схема 263



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**263e**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**263a**)

Соединение **263a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из этил-5-бром-7-(бромметил)бензофуран-3-карбоксилата (**79c**) (500 мг, 1,381 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 1-циклопропил-N-метилметанамин (235 мг, 2,76 ммоль; CAS # 18977-45-2), карбонат калия (573 мг, 4,14 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилат (**263a**) (380 мг, выход 75%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 366,10 (М+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**263b**)

Соединение **263b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-карбоксилата (**263a**) (380 мг, 1,038 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ТГФ (2,59 мл, 2,59 ммоль) и перемешивая при -78°C в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-100%] (5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанол (**263b**) (150 мг, выход 45%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 324,10 и 326,10 (М+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата

(**263c**)

Соединение **263c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метанола (**263b**) (150 мг, 0,463 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (146 мг, 0,555 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (88 мг, 0,486 ммоль) раствор DCAD (204 мг, 0,555 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**263c**) (200 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 486,10 и 488,10 (М+1); (ИЭР-): 484,10 и 486,10 (М-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263d**)

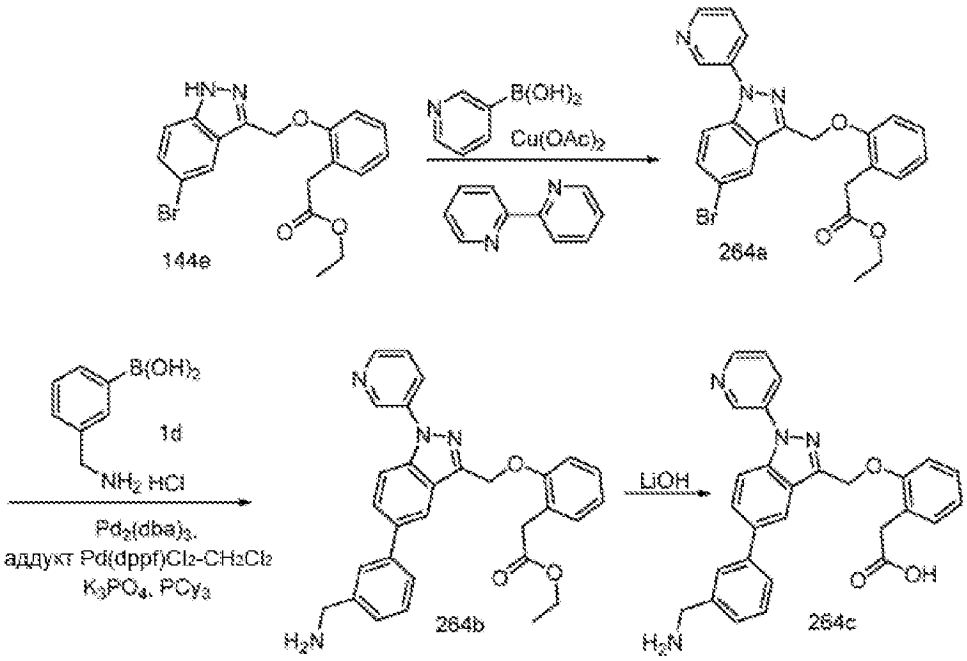
Соединение **263d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263c**) (200 мг, 0,411 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (154 мг, 0,822 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,822 мл, 1,645 ммоль), трициклогексилфосфин (23,06 мг, 0,082 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (37,7 мг, 0,041 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (33,6 мг, 0,041 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**263d**) (60 мг, выход 29%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 513,30 (М+1); (ИЭР-): 511,20 (М-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**263e**)

Соединение **263e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263d**) (60 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (29,5 мг, 0,702 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((циклопропилметил)(метил)амино)метил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**263e**) (20 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24

(с, 1H), 8,17-8,10 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,84-4,51 (м, 2H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,29-2,91 (м, 2H), 2,79 (д, J=4,7 Гц, 3H), 1,34-1,18 (м, 1H), 0,71-0,62 (м, 2H), 0,51-0,36 (м, 2H); МС (ИЭР+): 485,25 (М+1); МС (ИЭР-): 483,20 (М-1).

Схема 264



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**264c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264a**)

Соединение **264a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (500 мг, 1,285 ммоль) в DCE (8 мл), используя пиридин-3-илбороновую кислоту (395 мг, 3,21 ммоль), 2,2'-бипиридин (201 мг, 1,285 ммоль), ацетат меди (II) (233 мг, 1,285 ммоль), карбонат калия (355 мг, 2,57 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**264a**) (250 мг, выход 42%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 466,10 и 468,05 (М+1); МС (ИЭР-): 464,90 (М-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264b**)

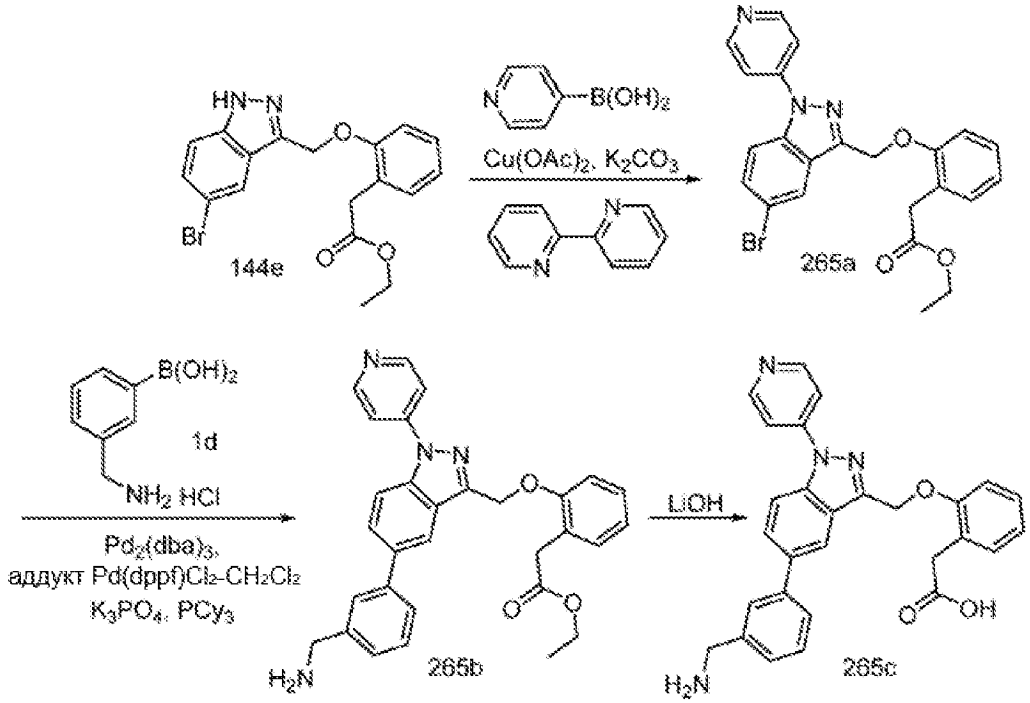
Соединение **264b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264a**) (250 мг, 0,536 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (201 мг, 1,072 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,072 мл, 2,144 ммоль), трициклогексилфосфин (30,1 мг, 0,107 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (49,1 мг, 0,054 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (43,8 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**264b**) (100 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 493,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**264c**)

Соединение **264c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264b**) (100 мг, 0,203 ммоль) в ТГФ (6 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (51,1 мг, 1,218 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**264c**) (55 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,17 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,69 (дд, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,53-8,37 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,99-7,89 (м, 2H), 7,84-7,72 (м, 2H), 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 2H), 7,23 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,14-4,10 (м, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 465,20 (M+1); МС (ИЭР-): 463,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{24}N_4O_3$,2HCl,2H_2O: C, 58,64; H, 5,27; N, 9,77; найдено: C, 58,30; H, 5,27; N, 9,64.

Схема 265



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265a**)

Соединение **265a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (500 мг, 1,285 ммоль) в DCE (8 мл), используя пиридин-4-илбороновую кислоту (395 мг, 3,21 ммоль), 2,2'-бипиридин (201 мг, 1,285 ммоль), ацетат меди (II) (233 мг, 1,285 ммоль), карбонат калия (355 мг, 2,57 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**265a**) (330 мг, выход 55%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 466,10 и 468,10 (M+1); (ИЭР-): 464,95 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265b**)

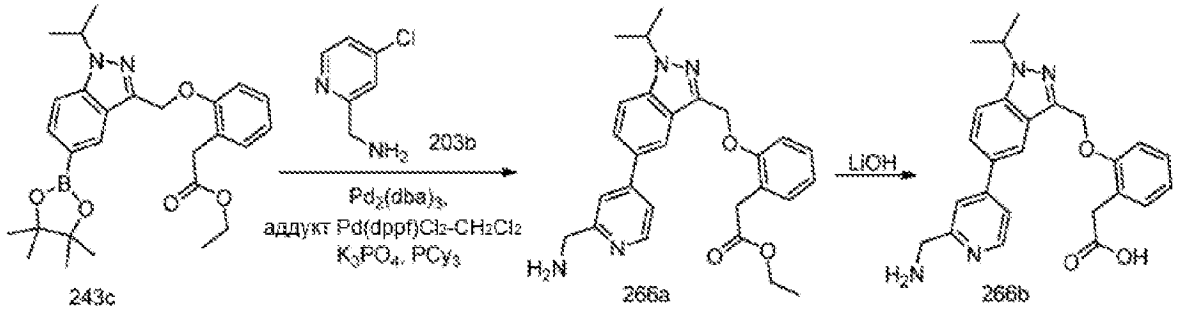
Соединение **265b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265a**) (330 мг, 0,708 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (265 мг, 1,415 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,415 мл, 2,83 ммоль), трициклогексилфосфин (39,7 мг, 0,142 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (64,8 мг, 0,071 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (43,8 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**265b**) (150 мг, выход 43%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 493,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265c**)

Соединение **265c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265b**) (150 мг, 0,305 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (77 мг, 1,827 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265c**) (85 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,96-8,87 (м, 2H), 8,48 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,46-8,40 (м, 2H), 8,40-8,35 (м, 2H), 8,09 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 6,96 (ддд, J=7,8, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,58 (с, 2H); МС

(ИЭР+): 465,20 (M+1); МС (ИЭР-): 463,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{24}N_4O_3$,2HCl,2,5H_2O: C, 57,74; H, 5,36; Cl, 12,17; N, 9,62; найдено: C, 57,88; H, 5,19; Cl, 11,90; N, 9,62.

Схема 266



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**266a**)

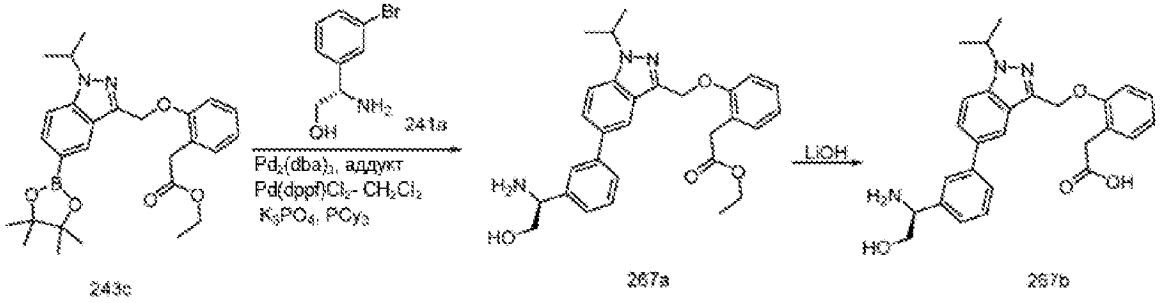
Соединение **266a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (**203b**) (119 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**266a**) (150 мг, 0,327 ммоль, выход 78%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76-8,25 (м, 1H), 8,25-7,95 (м, 1H), 7,94-7,69 (м, 2H), 7,69-7,46 (м, 1H), 7,47-7,07 (м, 4H), 6,98-6,84 (м, 1H), 5,46 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,16-4,76 (м, 1H), 4,05-3,72 (м, 2H), 3,67 (п, J=6,6, 6,1 Гц, 2H), 3,57-3,49 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,75 (дт, J=15,8, 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**)

Соединение **266b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**266a**) (150 мг, 0,327 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (82 мг, 1,963 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**) (45 мг, выход 32%)

в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84-8,72 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 8,39 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01-7,90 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98-6,87 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,21-4,96 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 431,20 (M+1); (ИЭР-): 429,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{26}N_4O_3$,2,3HCl,1,5H_2O: C, 55,46; H, 5,83; Cl, 15,06; N, 10,35; найдено: C, 55,44; H, 5,67; Cl, 15,42; N, 10,45.

Схема 267



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**267b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил 2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**267a**)

Соединение **267a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (S)-2-амино-2-(3-бромфенил)этанол (**241a**) (181 мг, 0,836 ммоль; CAS#209963-05-3), 2 M раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**267a**) (160 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,25 (M+1); (ИЭР-): 486,20 (M-1); Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 32,0 [CH_3OH, 0,05].

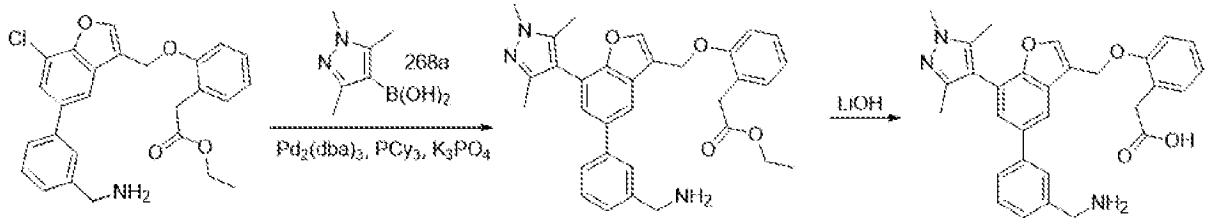
Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**267b**)

Соединение **267b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**267a**) (160 мг, 0,328 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (83 мг, 1,969 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(1-амино-2-гидроксиэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты

(**267b**) (55 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,91-7,80 (м, 2H), 7,80-7,67 (м, 2H), 7,56-7,40 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,67-5,53 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 5,45 (с, 2H), 5,11-4,93 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 460,20 (M+1); (ИЭР-): 458,20 (M-1).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 7,179 [CH_3OH, 0,195].

Схема 268



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**268b**)

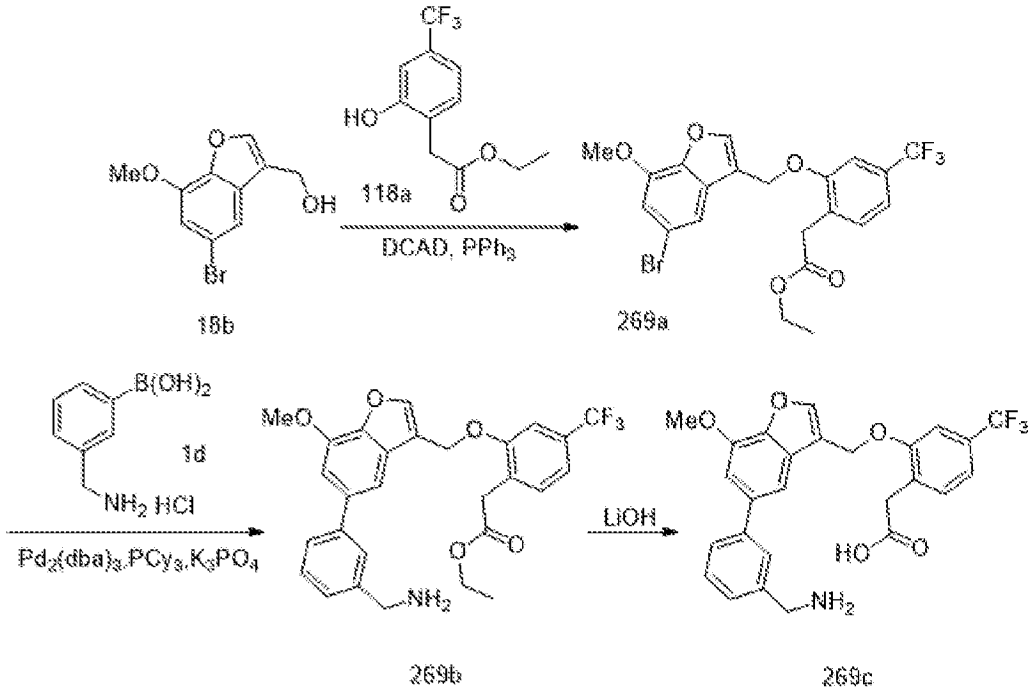
Соединение **268b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**127e**) (500 мг, 1,111 ммоль) в диоксане (40 мл), используя (1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (**268a**) (257 мг, 1,667 ммоль; CAS # 847818-62-6), 4 М раствор K_3PO_4 (1,111 мл, 4,45 ммоль), трициклогексилфосфин (62,3 мг, 0,222 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (102 мг, 0,111 ммоль) и нагревая при 130°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**268b**) (151 мг, 0,288 ммоль, выход 25,9%) в виде прозрачного геля; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,44-7,18 (м, 6H), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,83-3,66 (м, 7H), 3,58 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 524,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**)

Соединение **268c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**268b**) (140 мг, 0,267 ммоль) в ТГФ (1,6 мл), ацетонитриле (0,8 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,802 мл, 0,802 ммоль) и перемешивая реакционную смесь в течение 25 часов при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-

(аминометил)фенил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**) (71 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60-7,40 (м, 3H), 7,33-7,19 (м, 3H), 6,99-6,90 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,20-4,03 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 3H). МС (ИЭР+): 496,2 (M+1); (ИЭР-): 494,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{29}N_3O_4$,2,5 H_2O,1,75 HCl.: C, 59,61; H, 5,96; Cl, 10,26; N, 6,95; найдено: C, 59,60; H, 5,83; Cl, 10,42; N, 6,76.

Схема 269



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**269c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**269a**)

Соединение **269a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**18b**) (300 мг, 1,167 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (352 мг, 1,342 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**118a**) (319 мг, 1,284 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 493 мг, 1,342 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**269a**) (452 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20-8,05 (м, 1H), 7,48 (д, J=17,0 Гц, 3H), 7,32 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05-3,90 (м, 5H), 3,67 (с, 2H), 1,07-0,92 (м, 3H); МС (ИЭР+): 509,1/511,1 (M+Na).

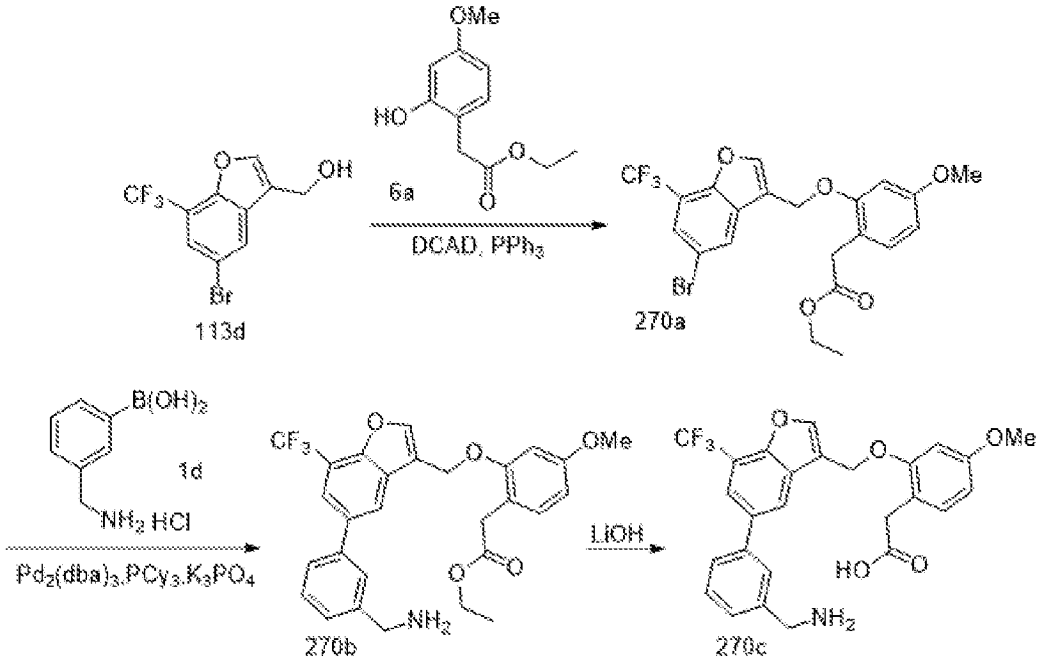
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**269b**)

Соединение **269b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**269a**) (200 мг, 0,410 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (96 мг, 0,513 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,410 мл, 1,642 ммоль), трициклогексилфосфин (34,5 мг, 0,123 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (56,4 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**269b**) (129 мг, выход 61%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,75 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 514,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**269c**)

Соединение **269c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**269b**) (120 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (1,5 мл), ацетонитриле (0,75 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,701 мл, 0,701 ммоль) и перемешивая реакционную смесь в течение 25 часов при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**269c**) (99 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,33 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,93 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 4H), 7,35-7,27 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,64 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -60,66. МС (ИЭР+): 486,1 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{22}F_3NO_5$,0,5H_2O,1,1HCl: C, 58,42; H, 4,54; Cl, 7,30; N, 2,62; найдено: C, 58,11; H, 4,57; Cl, 7,30; N, 2,73.

Схема 270



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**270c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**270a**)

Соединение **270a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метанола (**113d**) (300 мг, 1,017 ммоль) в ДХМ (10 мл) трифенилфосфина (307 мг, 1,169 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (**6a**) (257 мг, 1,220 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 429 мг, 1,169 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**270a**) (404 мг, 0,829 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,0/511,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**270b**)

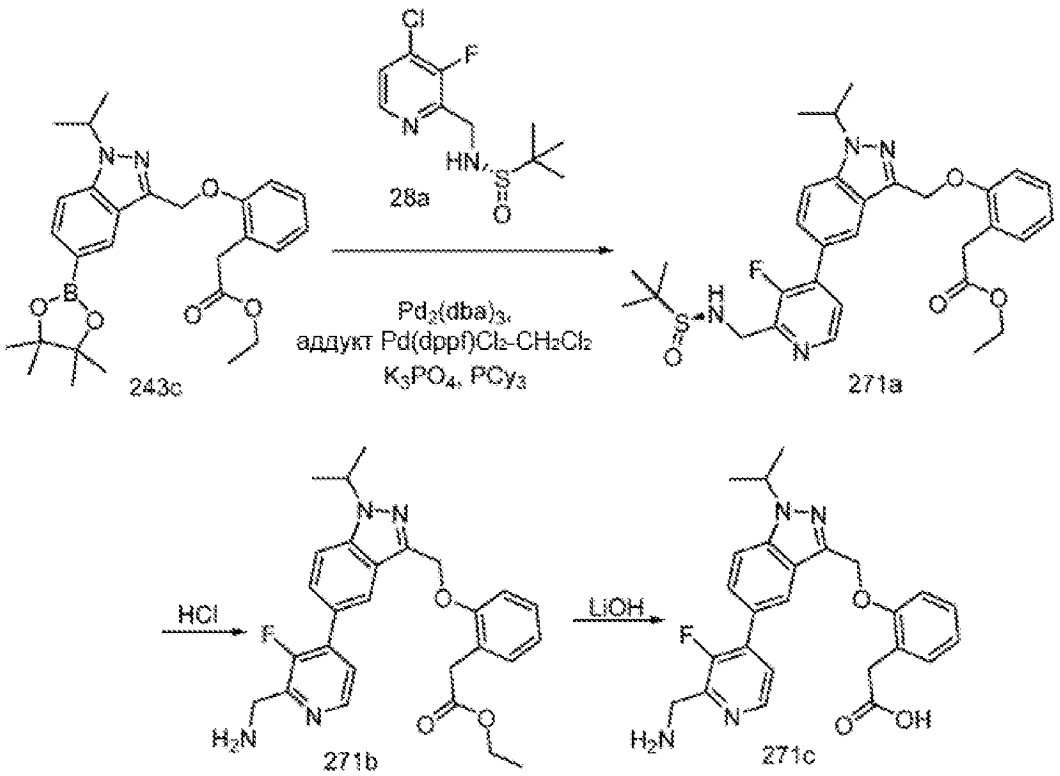
Соединение **270b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**270a**) (200 мг, 0,410 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (96 мг, 0,513 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,410 мл, 1,642 ммоль), трициклогексилфосфин (34,5 мг, 0,123 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (56,4 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**270b**) (125 мг, 0,243 ммоль, выход 59,3%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,24 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 (дт, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=14,7, 7,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,68 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 0,82 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 514,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**270c**)

Соединение **270c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**270b**) (120 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (1,5 мл), ацетонитриле (0,75 мл), используя моногидрат гидроксида лития, 1N (0,701 мл, 0,701 ммоль) и перемешивая реакционную смесь в течение 25 часов при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(трифторметил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**270c**) (82 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47-8,21 (м, 4H, 2H D_2O обменивающийся), 8,04-7,93 (м, 2H), 7,85 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,64-7,43 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,46 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -59,56. МС (ИЭР+): 486,1 (M+1); (ИЭР-): 484,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{22}F_3NO_5$,1,25H_2O.HCl: C, 57,36; H, 4,72; Cl, 6,51; N, 2,57; найдено: C, 57,35; H, 4,63; Cl, 6,48; N, 2,60.

Схема 271



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**)

Стадия-1: Получение (-)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271a**)

Соединение **271a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (3 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**28a**) (221 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (-)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**271a**) (160 мг, выход 66%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 581,30 (M+1); Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(-) 6,107 [CH_3OH, 0,655].

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271b**)

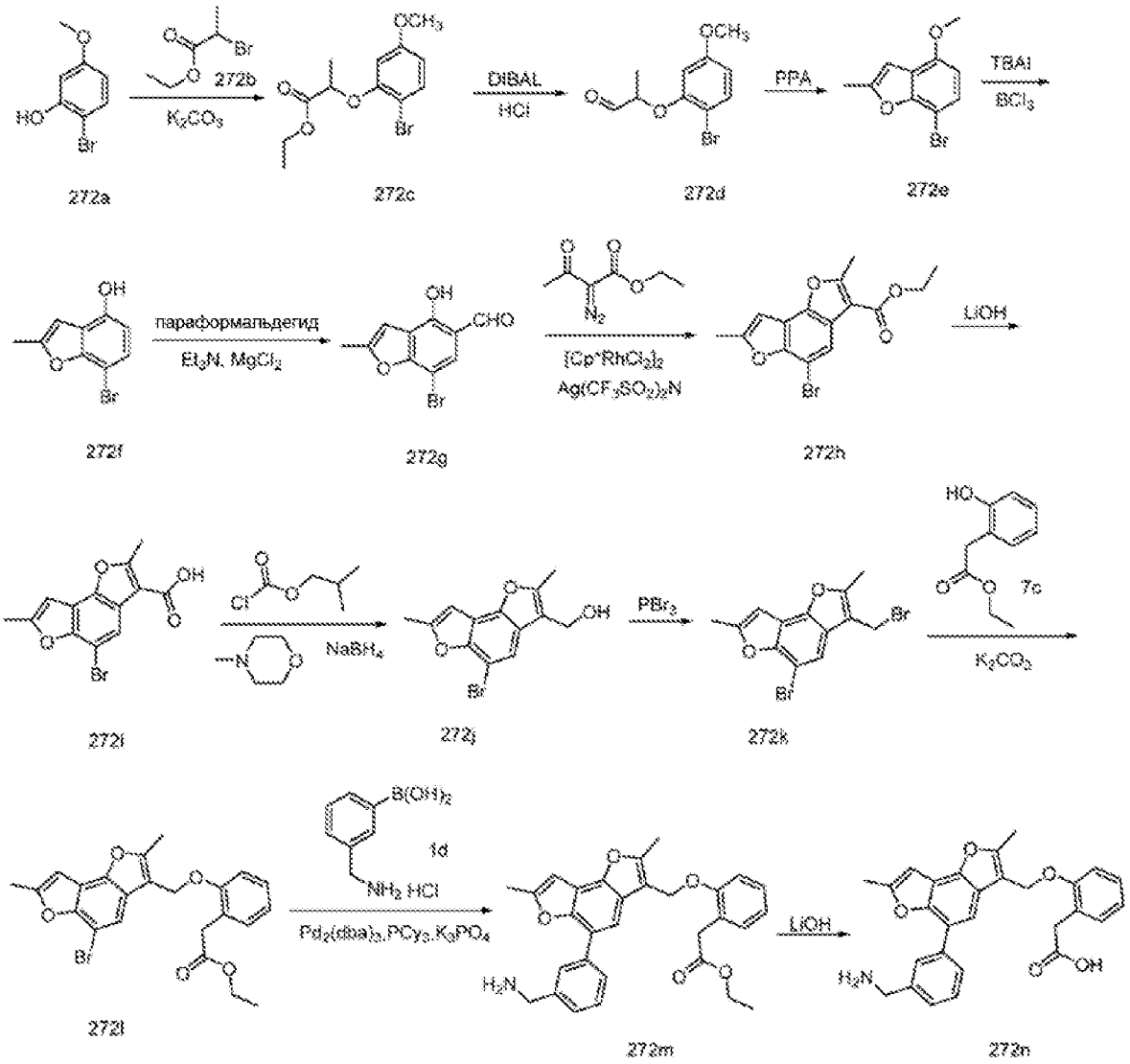
Соединение **271b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из (-)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271a**) (180 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя HCl (4 М в 1,4-диоксане) (0,232 мл, 0,93 ммоль) и перемешивая

реакционную смесь в течение 30 мин. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**271b**) (148 мг, выход 100%) в виде светло-желтого масла которое использовали как таковое для следующей стадии; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,47-8,44 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,82-7,69 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,02-6,89 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,17-4,95 (м, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 3,66 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,78 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 477,20 (M+1); (ИЭР-): 475,15 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**)

Соединение **271c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271b**) (150 мг, 0,315 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (79 мг, 1,889 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**) (50 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58-8,44 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 2H), 7,26 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98-6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,21-4,90 (м, 1H), 4,47-4,24 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -132,92; МС (ИЭР+): 449,20 (M+1); МС (ИЭР-): 447,15 (M-1).

Схема 272



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272n**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаноата (**272c**)

Соединение **272c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 2-бром-5-метоксифенола (**272a**) (3 г, 14,78 ммоль; CAS # 63604-94-4) в ацетоне (30 мл), используя этил-2-бромпропаноат (**272b**) (5,35 г, 29,6 ммоль; CAS # 535-11-5), карбонат калия (6,13 г, 44,3 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя этилацетатом и смесью гексанов от 0-50%] этил-2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаноат (**272c**) (4,48 г, выход 100%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59-6,48 (м, 2H), 5,08 (к, J=6,7 Гц, 1H), 4,16 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаналя (**272d**)

Соединение **272d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-4 Схемы 3, из этил-2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаноата (**272c**) (4,4 г, 14,51 ммоль) в

ДХМ (60 мл), используя DIBAL (1М в ДХМ) (17,42 мл, 17,42 ммоль) и перемешивая при -78°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EA/MeOH (9:1) в гексане от 0-50%] 2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаналь (**272d**) (3,4 г, выход 90%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,66 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 5,13 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение 7-бром-4-метокси-2-метилбензофурана (**272e**)

Соединение **272e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 2-(2-бром-5-метоксифенокси)пропаналя (**272d**) (3,4 г, 13,12 ммоль) в хлорбензоле (10 мл), используя полифосфорную кислоту (PPA) (3,9 г, 13,12 ммоль) в хлорбензоле (50 мл) и нагревая при 80°С в течение 90 мин с последующим нагреванием при 120°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-35%] 7-бром-4-метокси-2-метилбензофуран (**272e**) (3,01 г, выход 95%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,69 (к, J=1,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,46 (д, J=1,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение 7-бром-2-метилбензофуран-4-ола (**272f**)

К раствору 7-бром-4-метокси-2-метилбензофурана (**272e**) (3,01 г, 12,49 ммоль) и тетрабутиламмония иодида (TBAI, 4,61 г, 12,49 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли раствор трихлорида бора в 1 М ДХМ (24,97 мл, 24,97 ммоль) при-78°С и перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] с получением 7-бром-2-метилбензофуран-4-ола (**272f**) (2,63 г, выход 93%) в виде бело-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (к, J=1,1 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,44 (д, J=1,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение 7-бром-4-гидрокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида (**272g**)

К раствору 7-бром-2-метилбензофуран-4-ола (**272f**) (2,62 г, 11,54 ммоль), хлорида магния (2,197 г, 23,08 ммоль), триэтиламина (8,04 мл, 57,7 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли параформальдегид (2,079 г, 69,2 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали и гасили добавлением воды. Реакционную смесь подкисляли с помощью HCl (5,5 N) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), EtOAc в смеси гексанов от 0-50%) с получением 7-бром-4-гидрокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида (**272g**) (1,38 г, выход 47%) в виде

белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,46 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).

Стадия-6: Получение этил-5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**272h**)

Соединение **272h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 233, из 7-бром-4-гидрокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида (**272g**) (255 мг, 1,00 ммоль) в DCE (5 мл), используя димер пентаметилциклопентадиенилродия хлорида (65,3 мг, 0,106 ммоль), бис(трифторметансульфонил)имид серебра (164 мг, 0,422 ммоль), этил-2-диазо-3-оксобутаноат (659 мг, 4,22 ммоль) и энергично перемешивая в герметично закрытом сосуде при 50°C в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилат (**272h**) (181 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,03 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,55 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-7: Получение 5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**272i**)

Соединение **272i** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**272h**) (179 мг, 0,531 ммоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя раствор гидроксид лития (89 мг, 2,124 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 48 ч. Это дало после обработки 5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновую кислоту (**272i**) (164 мг, выход 100%), которую использовали как таковую для следующей стадии; МС (ИЭР-): 307,0, 309,0 (M-H).

Стадия-8: Получение (5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**272j**)

Соединение **272j** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**272i**) (164 мг, 0,531 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя N-метилморфолин (0,07 мл, 0,637 ммоль), изобутилхлорформиат (0,084 мл, 0,637 ммоль) и $NaBH_4$ (60,2 мг, 1,592 ммоль) в воде (1 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] (5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанол (**272j**) (157 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (с, 1H), 6,94 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

Стадия-9: Получение 5-бром-3-(бромметил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**272k**)

Соединение **272k** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 228, из (5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**272j**) (157 мг, 0,532 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл), используя PBr_3 (0,060 мл, 0,638 ммоль) и

перемешивая в течение 90 мин. Это дало после обработки 5-бром-3-(бромметил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран (**272k**) (190 мг, выход 100%), который использовали как таковой для следующей стадии.

Стадия-10: Получение этил-2-(2-((5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272l**)

Соединение **272l** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**272k**) (190 мг, 0,531 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (143 мг, 0,796 ммоль), карбонат калия (220 мг, 1,592 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**272l**) (131 мг, выход 54,0%) в виде бледно-желтом масле; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,99-6,89 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,56-2,53 (м, 6H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-11: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272m**)

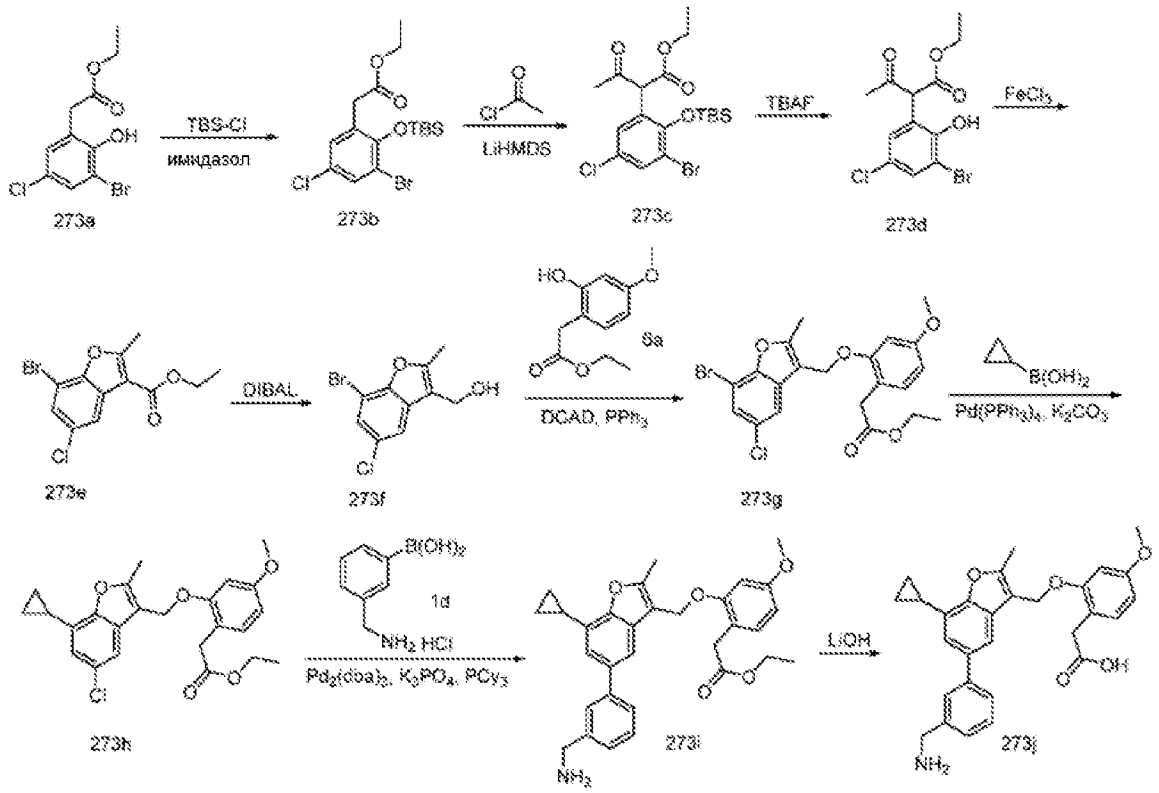
Соединение **272m** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272l**) (130 мг, 0,284 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (133 мг, 0,711 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,284 мл, 1,137 ммоль), трициклогексилфосфин (31,9 мг, 0,114 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,1 мг, 0,057 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**272m**) (118 мг, выход 86%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,76 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,70 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 484,2 (M+1).

Стадия-12: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272n**)

Соединение **272n** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272m**) (116 мг, 0,240 ммоль) в MeOH (3 мл) ТГФ (3 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (80 мг, 1,907 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-

2,7-диметилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272n**) (95 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,35 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,67-7,46 (м, 3H), 7,34-7,16 (м, 3H), 6,94 (д, J=9,4 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,53 (с, 3H); МС (ИЭР+): 456,2 (M+1); (ИЭР-): 454,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{28}H_{25}NO_5$,1,05HCl,0,75H_2O: C, 66,29; H, 5,47; Cl, 7,34; N, 2,76; найдено: C, 66,41; H, 5,35; N, 3,10; Cl, 7,54.

Схема 273



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**273j**)

Стадия-1: Получение этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)ацетата (**273b**)

Соединение **273b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 171, из этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)ацетата (**273a**) (50,0 г, 170,33 ммоль) в ДМФА (500 мл), используя TBS-Cl (51,34 г, 340,66 ммоль), имидазол (23,18 г, 340,66 ммоль) и перемешивая при 60°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в *н*-гептане от 0-20%] этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)ацетат (**273b**) (69,0 г, выход 99%) в виде маслообразной массы; МС (ИЭР+): 429,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-3-оксобутаноата (**273c**)

Соединение **273c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 171, из этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)ацетата

(**273b**) (5 г, 12,26 ммоль) в ТГФ (50 мл), используя LiHMDS (1N в ТГФ) (14,71 мл, 14,71 ммоль), ацетилхлорида (1,002 мл, 14,1 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч с последующим перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0- 100%] этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-3-оксобутаноат (**273c**) ((3,518 г, выход 64%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,09 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,24-4,01 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-оксобутаноата (**273d**)

Соединение **273d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 3, из этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-3-оксобутаноата (**273c**) (3,518 г, 7,82 ммоль) в ТГФ (25 мл), используя TBAF (9,78 мл, 9,78 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-оксобутаноат (**273d**) (0,859 г, выход 33%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 356,90 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**273e**)

Соединение **273e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 171, из этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-3-оксобутаноата (**273d**) (0,859 г, 2,61 ммоль) в DCE (10 мл), используя хлорид железа (III) (0,071 г, 0,261 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилат (**273e**) (455 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,85 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение (7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**273f**)

Соединение **273f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**273e**) (455 мг, 1,433 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,58 мл, 3,58 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метанол (**273f**) (317 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,13 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273g**)

Соединение **273g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**273f**) (317 мг, 1,151 ммоль) в ДХМ (7 мл), используя трифенилфосфин (392 мг, 1,496 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (363 мг, 1,726 ммоль), DCAD (549 мг, 1,496 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**273g**) (209 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 489,0 (M+Na).

Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273h**)

Соединение **273h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273g**) (209 мг, 0,447 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (57,6 мг, 0,670 ммоль), раствор карбоната калия (93 мг, 0,670 ммоль) в воде (1,25 мл), $Pd(PPh_3)_4$ (51,6 мг, 0,045 ммоль) и нагревая при 80°C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**273h**) (108 мг, выход 58%) в виде прозрачной смолы; МС (ИЭР+): 451,0 (M+Na).

Стадия-8: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273i**)

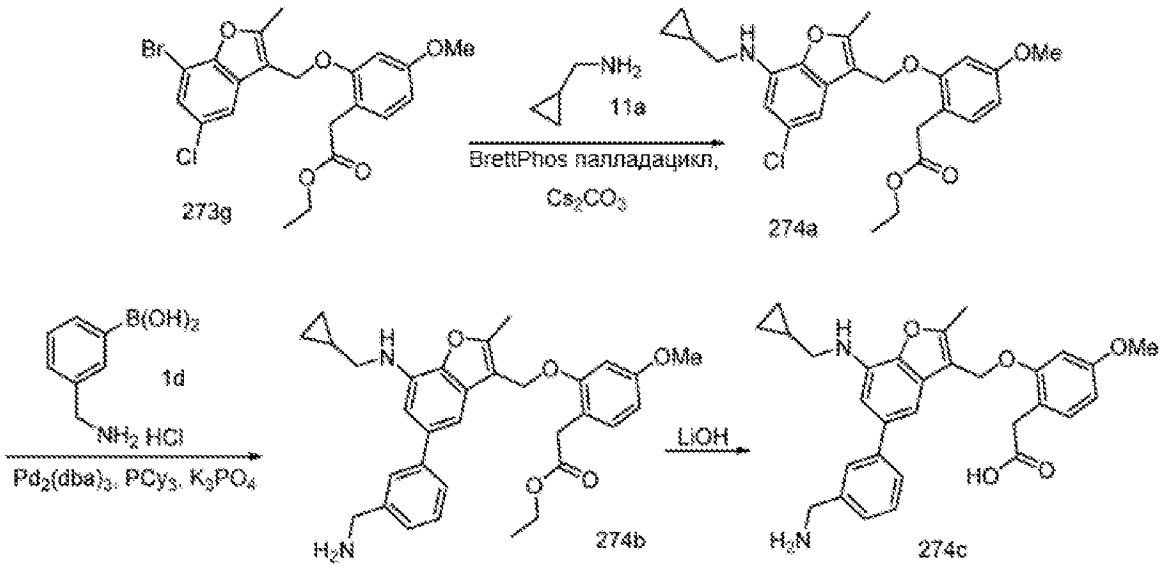
Соединение **273i** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273h**) (102 мг, 0,238 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-Me ТГФ (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (111 мг, 0,595 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,238 мл, 0,951 ммоль), трициклогексилфосфин (53,4 мг, 0,190 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (87 мг, 0,095 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**273i**), который использовали как таковой для следующей стадии.

Стадия-9: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**273j**)

Соединение **273j** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273i**) (119 мг, 0,238 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (22,82 мг, 0,953 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-

7-циклопропил-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**273j**) (30 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,23 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,81 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,34-2,22 (м, 1H), 1,19-1,03 (м, 2H), 1,03-0,93 (м, 2H); МС (ИЭР+): 472,2 (M+1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{29}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 65,10; H, 6,22; Cl, 6,63; N, 2,62; найдено: C, 64,94; H, 6,18; Cl, 6,48; N, 2,58.

Схема 274



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**274c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**274a**)

Соединение **274a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**273g**) (679 мг, 1,452 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (0,249 мл, 2,90 ммоль), BrettPhos палладацикл (57,9 мг, 0,073 ммоль), карбонат цезия (1419 мг, 4,36 ммоль) и перемешивая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**274a**) (367 мг, выход 55%); МС (ИЭР+): 457,70 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**274b**)

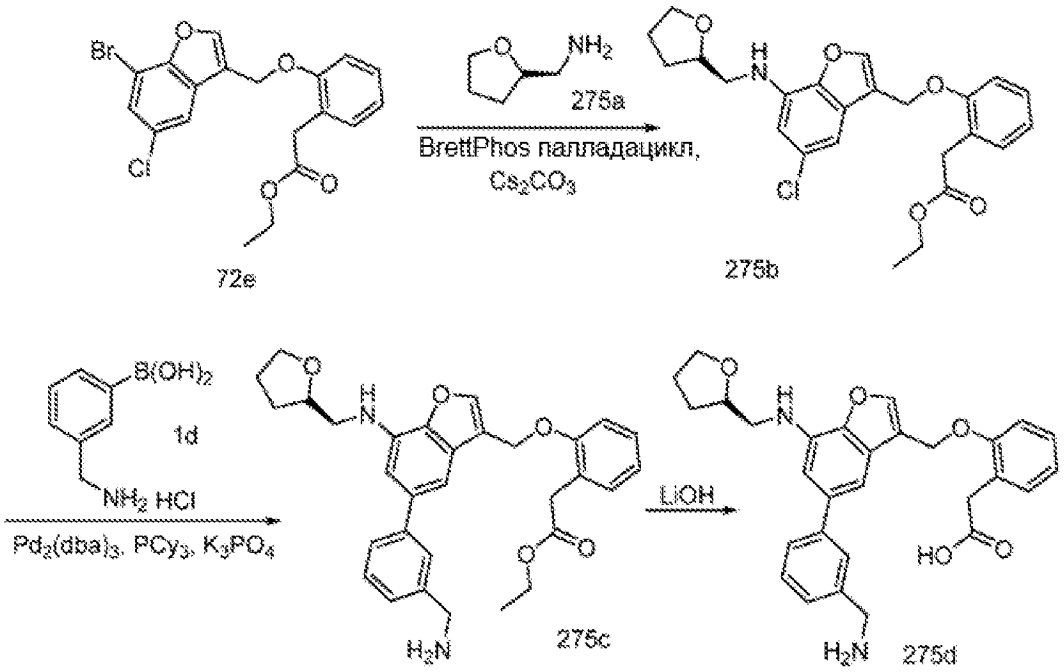
Соединение **274b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**274a**) (367 мг, 0,801 ммоль) в диоксане (4 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (2 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (376 мг, 2,004 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,801 мл, 3,21 ммоль), трициклогексилфосфин (180 мг, 0,641 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (294 мг, 0,321 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**274b**) (102 мг, выход 24%); МС (ИЭР+): 528,80 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**274c**)

Соединение **274c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**274b**) (102 мг, 0,193 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (0,2 мл) и воде (0,2 мл), используя моногидрат гидроксида лития (18,48 мг, 0,772 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**274c**) (27 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 7,80 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 3,18 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,26-1,09 (м, 1H), 0,53-0,43 (м, 2H), 0,36-0,18 (м, 2H); МС (ИЭР+): 501,2 (М+1); (ИЭР-): 499,2 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{30}H_{32}N_2O_5$,2HCl,2H_2O: C, 59,11; H, 6,28; N, 4,60; найдено: C, 58,82; H, 6,08; N, 4,55.

Схема 275



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**275d**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**275b**)

Соединение **275b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), используя (S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанамин (**275a**) (0,249 мл, 2,90 ммоль; CAS # 7202-43-9), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль) и перемешивая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] (S)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**275b**) (0,896 г, выход 43%); МС (ИЭР+): 443,70 (М+1).

Стадия-2: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**275c**)

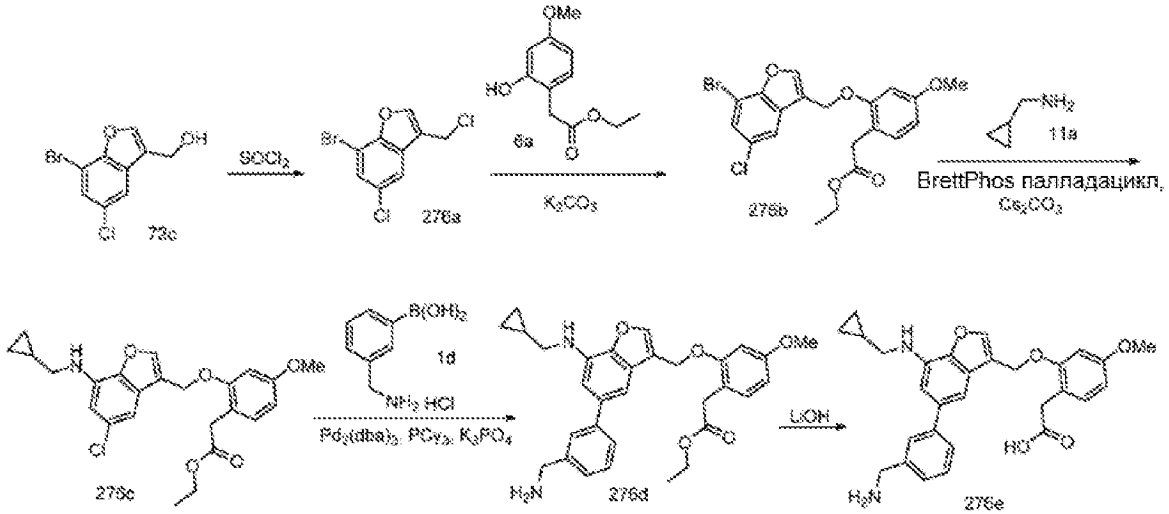
Соединение **275c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-хлор-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**275b**) (896 мг, 2,018 ммоль) в диоксане (8 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (4 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (946 мг, 5,05 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (2,018 мл, 8,07 ммоль), трициклогексилфосфин (453 мг, 1,615 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (739 мг, 0,807 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] (S)-этил-2-(2-((5-

(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**275c**) (1,039 г, выход 100%); МС (ИЭР+): 514,80 (М+1).

Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**275d**)

Соединение **275d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**275c**) (1,039 г, 2,019 ммоль) в ТГФ (6 мл), метаноле (0,6 мл) и воде (0,6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (0,193 г, 8,08 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**275d**) (14 мг, выход 1,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 4H), 6,93 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,20-4,03 (м, 3H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,38-3,30 (м, 2H), 2,06-1,90 (м, 1H), 1,92-1,75 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 1H); МС (ИЭР+): 487,3 (М+1); (ИЭР-): 485,2 (М-1).

Схема 276



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**276e**)

Стадия-1: Получение 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)бензофурана (**276a**)

Соединение **276a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 39, из (7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метанола (**72c**) (88,0 г, 336,52 ммоль) в ДХМ (3080 мл), используя тионилхлорид (48,8 мл, 673,04 ммоль), ДМФА (11,5 мл) при 10°C и перемешивая при комн. темп. в течение 4 ч. Это дало после обработки 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)бензофуран (**276a**) (84,0 г, 89,2%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,34 (с, 1H),

7,86 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**)

Соединение **276b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 1, из 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)бензофурана (**276a**) (10 г, 35,7 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (6,83 г, 32,5 ммоль), K_2CO_3 (13,46 г, 97 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**276b**) (9,972 г, выход 68%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,75 (к, J=2,0 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,92 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276c**)

Соединение **276c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**) (2 г, 4,41 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (0,755 мл, 8,82 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,176 г, 0,220 ммоль) и карбонат цезия (4,31 г, 13,22 ммоль) и перемешивая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**276c**) (407 мг, выход 21%); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276d**)

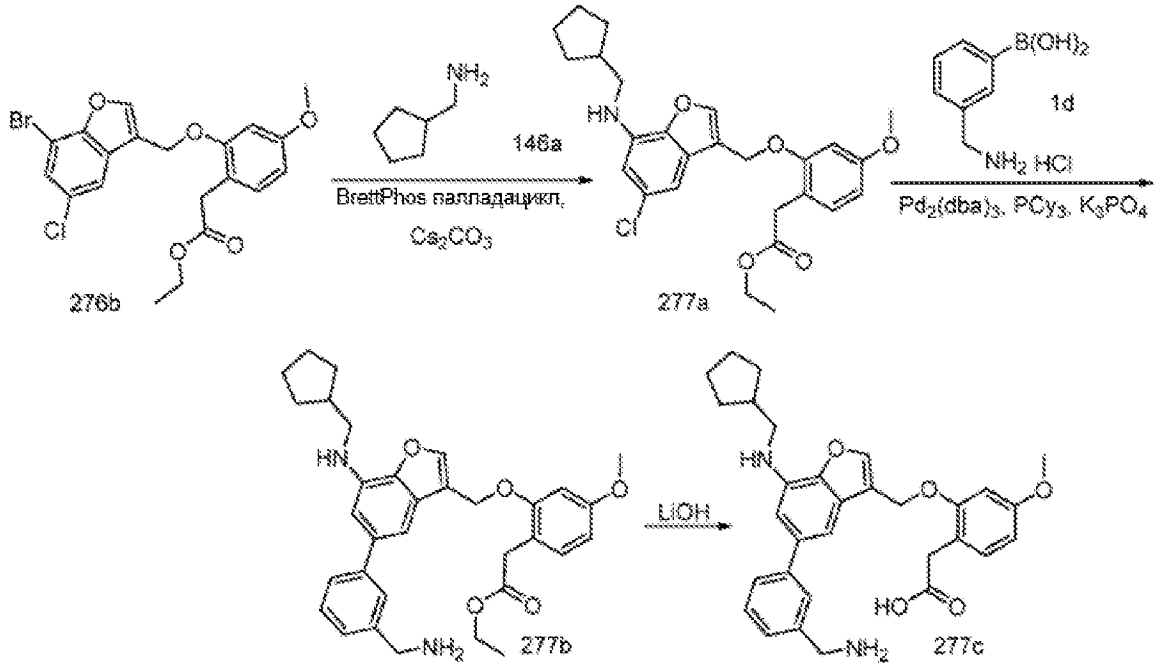
Соединение **276d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276c**) (407 мг, 0,917 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (3 мл), используя (3-(аминометил)фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (430 мг, 2,292 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,917 мл, 3,67 ммоль), трициклогексилфосфин (206 мг, 0,733 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (336 мг, 0,367 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**276d**) (338 мг) и использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 515,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**276e**)

Соединение **276e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-

((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276d**) (338 мг, 0,657 ммоль) в ТГФ (6 мл), MeOH (0,6 мл), воде (0,6 мл), используя раствор моногидрат гидроксида лития (62,9 мг, 2,63 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**276e**) (41 мг, выход 13%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 7,97 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,11-3,93 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 3,11 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,27-1,03 (м, 1H), 0,46-0,36 (м, 2H), 0,25-0,17 (м, 2H); МС (ИЭР+): 487,2 (M+1); (ИЭР-): 485,2 (M-1).

Схема 277



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**277c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**277a**)

Соединение **277a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схем 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**) (2 г, 4,41 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя циклопентилметанамин (**146a**) (1,053 мл, 8,82 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,176 г, 0,220 ммоль), карбонат цезия (4,31 г, 13,22 ммоль) и перемешивая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией

[силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**277a**) (0,845 г, выход 41%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,75 (к, J=2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,9 Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 6,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,13 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,34-2,15 (м, 1H), 1,81-1,66 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 2H), 1,35-1,21 (м, 2H), 1,06-1,00 (м, 3H), 0,99-0,94 (м, 2H).

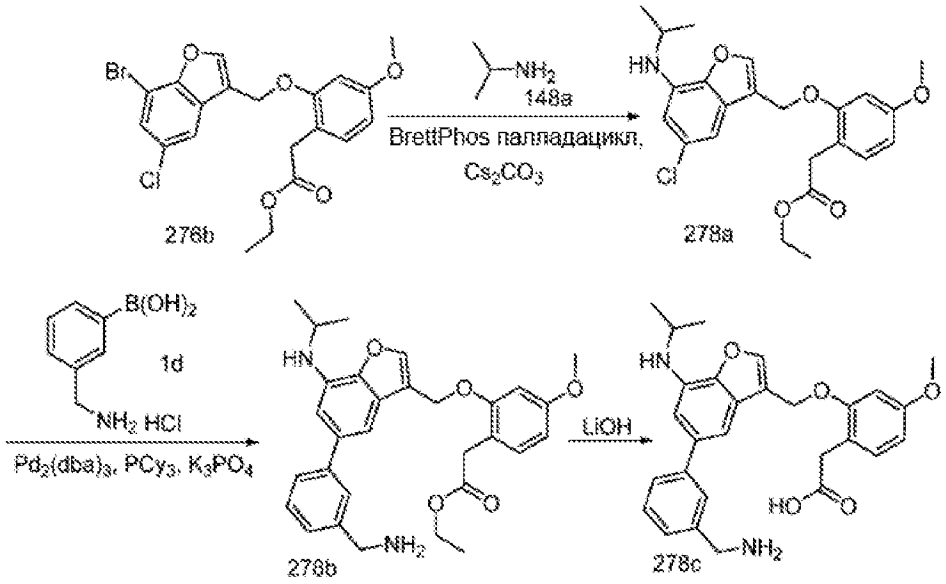
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**277b**)

Соединение **277b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**277a**) (845 мг, 1,790 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (3 мл), используя (3-(аминометил) фенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (839 мг, 4,48 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (1,790 мл, 7,16 ммоль), трициклогексилфосфин (402 мг, 1,432 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (656 мг, 0,716 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**277b**) (247 мг, выход 25%); МС (ИЭР+): 543,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**277c**)

Соединение **277c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**277b**) (247 мг, 0,455 ммоль) в ТГФ (2 мл), МеОН (0,2 мл), воде (0,2 мл) и используя раствор моногидрат гидроксида лития (43,6 мг, 1,821 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопентилметил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**277c**) (20 мг, выход 9%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,03 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,17-4,05 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 3,20 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,35-2,24 (м, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,69-1,44 (м, 2H), 1,44-1,21 (м, 3H). МС (ИЭР+): 515,3 (M+1); (ИЭР-): 513,2 (M-1).

Схема 278



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**278c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**278a**)

Соединение **278a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**) (2 г, 4,41 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя пропан-2-амин (**148a**) (0,722 мл, 8,82 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,176 г, 0,220 ммоль), карбонат цезия (4,31 г, 13,22 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**278a**) (596 мг, выход 31%); МС (ИЭР+): 432,20 (М+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**278b**)

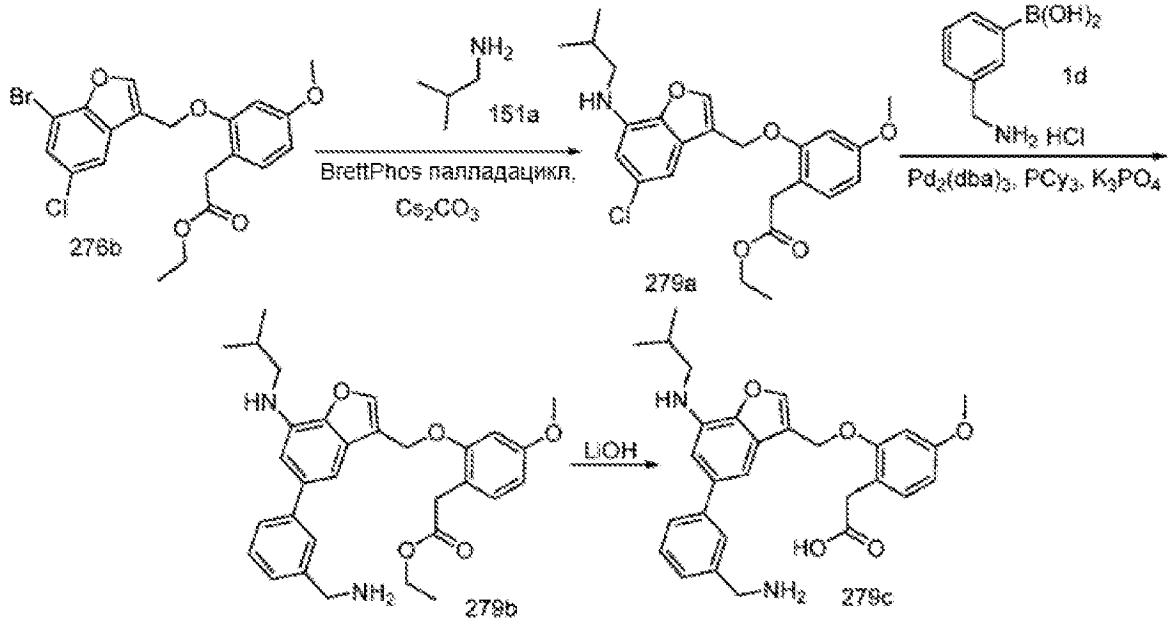
Соединение **278b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**278a**) (596 мг, 1,380 ммоль) в диоксане (24 мл) и 2-Me ТГФ (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (647 мг, 3,45 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (1,38 мл, 5,52 ммоль), трициклогексилфосфин (310 мг, 1,104 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (505 мг, 0,552 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**278b**) (224 мг, выход 32%); МС (ИЭР+): 503,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-

(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**278c**)

Соединение **278c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**278b**) (224 мг, 0,446 ммоль) в ТГФ (4 мл), MeOH (0,4 мл), воде (0,4 мл) и используя раствор моногидрат гидроксида лития (42,7 мг, 1,783 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изопропиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**278c**) (53 мг, выход 25%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,43 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,15-4,06 (м, 2H), 4,03-3,87 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 1,27 (д, J=6,3 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 475,2 (M+1); (ИЭР-): 473,2 (M-1).

Схема 279



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**279c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**279a**)

Соединение **279a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**) (2 г, 4,41 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя 2-метилпропан-1-амин (**151a**) (0,876 мл, 8,82 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,176 г, 0,220 ммоль), карбонат цезия (4,31 г, 13,22 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**279a**) (648 мг, выход 33%); МС (ИЭР+): 446,2 (M+1).

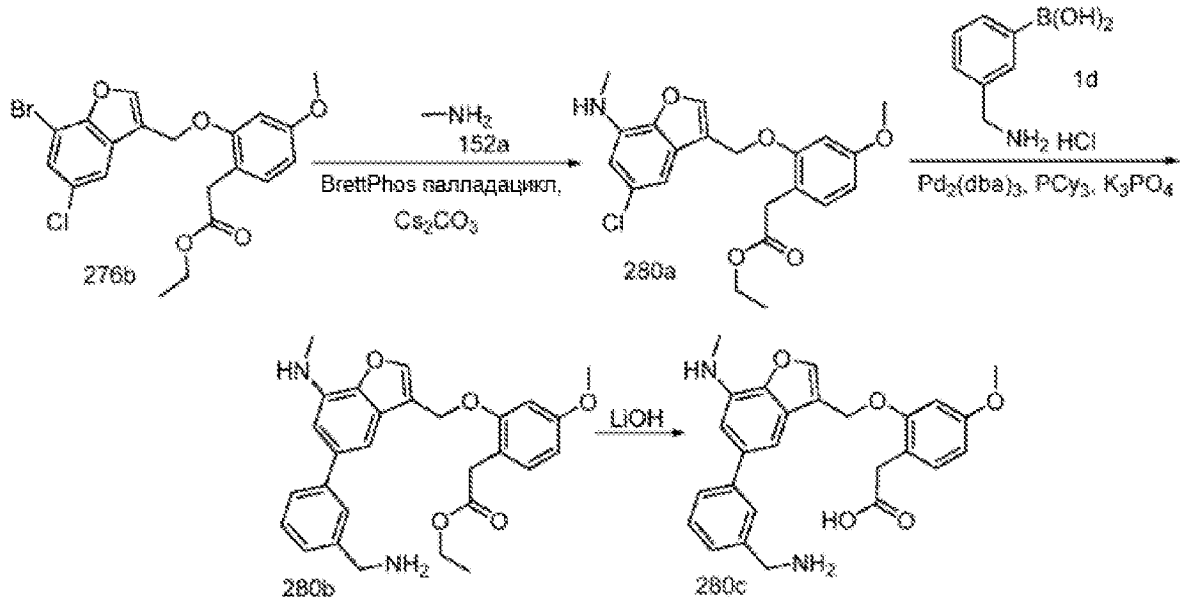
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**279b**)

Соединение **279b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**279a**) (648 мг, 1,453 ммоль) в диоксане (36 мл) и 2-Me ТГФ (18 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (681 мг, 3,63 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (1,453 мл, 5,81 ммоль), трициклогексилфосфин (326 мг, 1,162 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (532 мг, 0,581 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**279b**) (379 мг, выход 51%); МС (ИЭР+): 517,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**279c**)

Соединение **279c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**279b**) (379 мг, 0,734 ммоль) в ТГФ (4 мл), метаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (70,3 мг, 2,93 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(изобутиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**279c**) (63 мг, выход 18%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,03 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,1 Гц, 2H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,20-4,04 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,11 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,11-1,92 (м, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР+): 489,3 (M+1): (ИЭР-): 487,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{29}H_{32}N_2O_5$,1,5H_2O,1,5HCl: C, 61,08; H, 6,45; Cl, 9,33; N, 4,91; найдено: C, 60,83; H, 6,57; Cl, 9,20; N, 4,70.

Схема 280



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**280c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**280a**)

Соединение **280a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**276b**) (2 г, 4,41 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), используя метанамин (**152a**) (4,41 мл, 8,82 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,176 г, 0,220 ммоль), карбонат цезия (4,31 г, 13,22 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч при облучении в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**280a**) (467 мг, выход 26%); МС (ИЭР+): 404,10 (М+1).

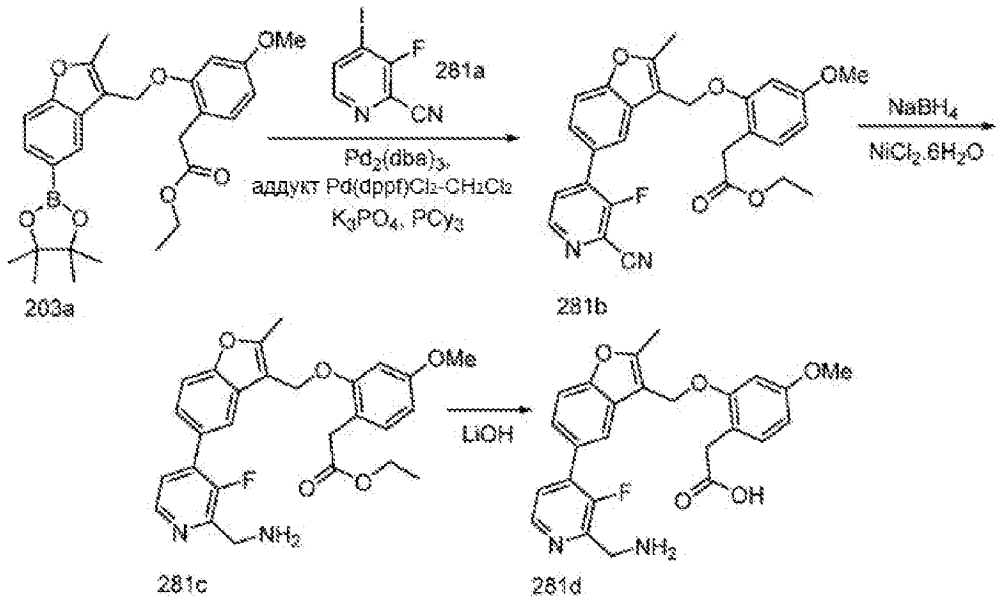
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**280b**)

Соединение **280b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**280a**) (467 мг, 1,156 ммоль) в диоксане (24 мл) и 2-Me ТГФ (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (542 мг, 2,89 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (1,156 мл, 4,63 ммоль), трициклогексилфосфин (259 мг, 0,925 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (424 мг, 0,463 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**280b**) (252 мг, выход 46%); МС (ИЭР+): 475,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**280c**)

Соединение **280c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**280b**) (252 мг, 0,531 ммоль) в ТГФ (4 мл), метаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл), используя моногидрат гидроксида лития (50,9 мг, 2,124 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(метиламино)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**280c**) (100 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,91 (с, 3H); МС (ИЭР+): 447,2 (M+1); (ИЭР-): 445,2 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{26}N_2O_5$,2HCl,0,5H_2O: C, 59,10; H, 5,53; Cl, 13,42; N, 5,30; найдено: C, 59,03; H, 5,60; Cl, 13,15; N, 5,60.

Схема 281



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**281d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**281b**)

Соединение **281a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (350 мг, 0,729 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-фтор-4-иодпиколинонитрил (**281a**) (361 мг, 1,457 ммоль; CAS # 669066-35-7), 4 М раствор K_3PO_4 (0,729 мл, 2,91 ммоль), трициклогексилфосфин (61,3 мг, 0,219

ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (133 мг, 0,146 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (119 мг, 0,146 ммоль) и нагревая при 110°C в течение в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**281b**) (145 мг, выход 42%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -123,21; МС (ИЭР+): 497,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**281c**)

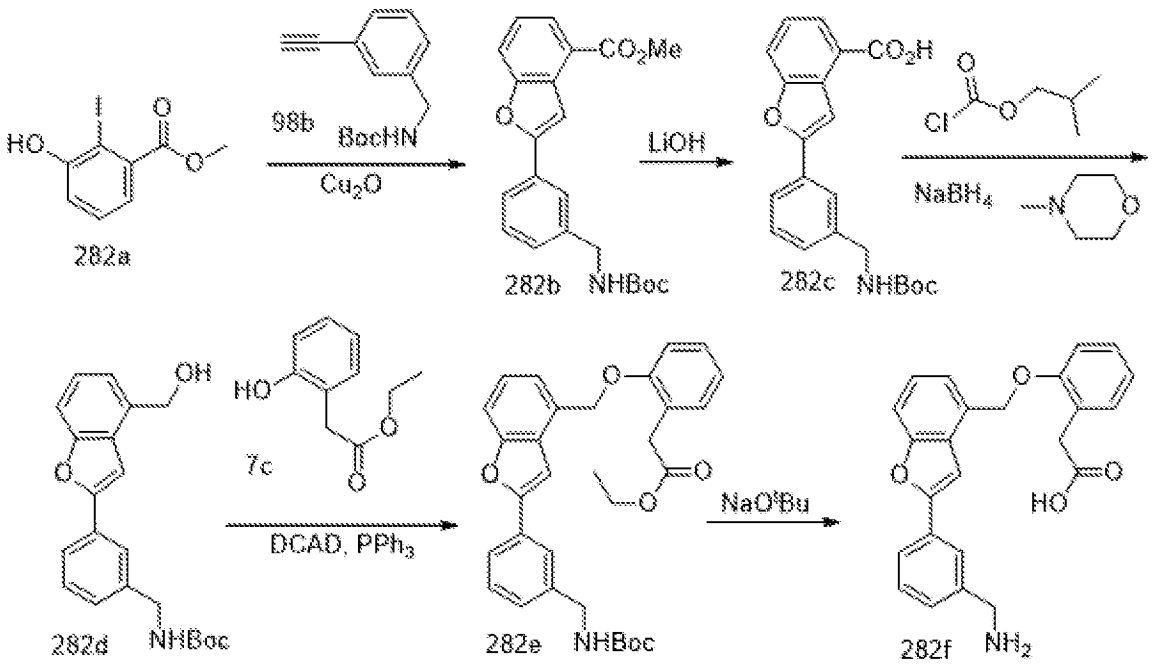
Соединение **281c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 145, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**281b**) (145 мг, 0,306 ммоль) в сухом EtOH (5 мл), используя хлорид никеля (II) (72,6 мг, 0,306 ммоль) и борогидрид натрия (69,4 мг, 1,834 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**281c**) (82 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,42 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,91 (д, J=2,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,67 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,26 (с, 2H), 0,83 (т, J=7,1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -134,95.

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**281d**)

Соединение **281d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**281c**) (82 мг, 0,171 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (21,57 мг, 0,514 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**281d**) (45 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,59 (т, J=6,0 Гц, 3H, D_2O обменивающийся), 8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,58 (дт, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,42-4,16 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,55 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -132,75; МС (ИЭР+) 451,2 (M+1); (ИЭР-) 449,1 (M-1); Анализ рассчитывали

для $C_{25}H_{23}FN_2O_5$,1,5HCl,0,75H_2O: C, 57,89; H, 5,05; Cl, 10,25; N, 5,40; найдено: C, 58,04; H, 4,97; Cl, 10,25; N, 5,52.

Схема 282



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282f**)

Стадия-1: Получение метил-2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоксилата (**282b**)

Соединение **282b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 3, из метил-3-гидрокси-2-иодбензоата (**282a**) (358 мг, 1,287 ммоль; CAS # 1823056-63-8) в пиридине (6 мл), используя *трет*-бутил-3-этинилбензилкарбамат (**98b**) (248 мг, 1,072 ммоль), оксид меди (I) (153 мг, 1,072 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 10 мин и 125°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] метил-2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоксилат (**282b**) (409 мг, выход 100%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98-7,86 (м, 4H), 7,78 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,58-7,42 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 1H), 4,23 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия-2: Получение 2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоновой кислоты (**282c**)

Соединение **282c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоксилата (**282b**) (409 мг, 1,072 ммоль) в MeOH/ТГФ (4,5 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (180 мг, 4,29 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки 2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоновую кислоту (**282c**) (394 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР-): 366,1 (M-H).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-(4-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**282d**)

Соединение **282d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 8, из 2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-карбоновой кислоты (**282c**) (394 мг, 1,072 ммоль) в ТГФ (12 мл), используя N-метилморфолин (0,141 мл, 1,287 ммоль), изобутилхлорформиат (0,169 мл, 1,287 ммоль), $NaBH_4$ (122 мг, 3,22 ммоль) в воде (1 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] *трет*-бутил-3-(4-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамат (**282d**) (348 мг, выход 92%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,85-7,77 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 5,33 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,79 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,21 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**282e**)

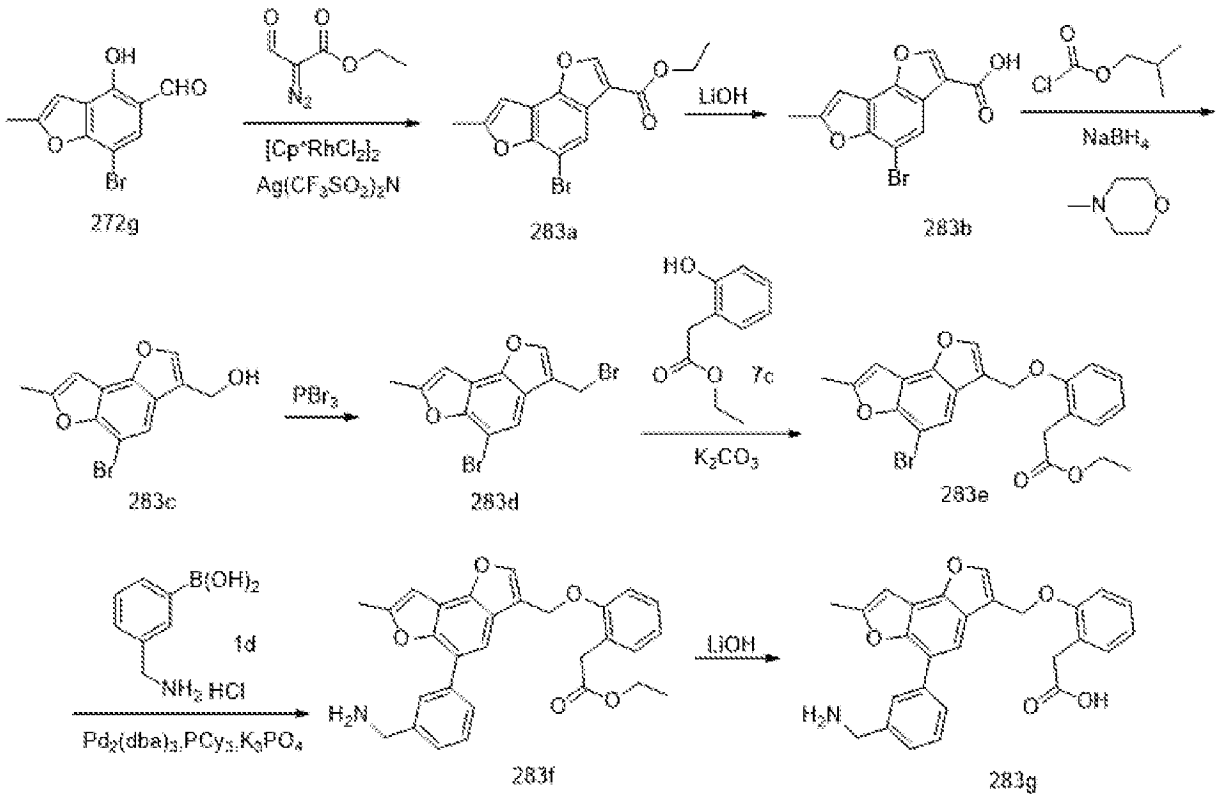
Соединение **282e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из *трет*-бутил-3-(4-(гидроксиметил)бензофуран-2-ил)бензилкарбамата (**282d**) (348 мг, 0,985 ммоль) в ДХМ (10 мл), трифенилфосфина (387 мг, 1,477 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**7c**) (266 мг, 1,477 ммоль), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 542 мг, 1,477 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**282e**) (315 мг, 0,611 ммоль, выход 62,0%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,87-7,76 (м, 2H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,24 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,21 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,97 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-5: Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282f**)

К раствору этил-2-(2-((2-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**282e**) (135 мг, 0,262 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (160 мг, 1,665 ммоль) с последующим добавлением воды (0,015 мл, 0,833 ммоль). Смесь нагревали до 67°C в течение 66 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток растворяли в воде и очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C-18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] с получением HCl соль 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282f**) (52 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 7,77 (д, J=21,0 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 3H), 7,16 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,44 (с, 2H); МС (ИЭР+): 388,1 (M+1); (ИЭР-):

386,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{24}H_{21}NO_4$. 0,25H_2O: C, 73,55; H, 5,53; N, 3,57; найдено: C, 73,37; H, 5,35; N, 3,69.

Схема 283



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**283a**)

Соединение **283a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 233, из 7-бром-4-гидрокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида (**272g**) (300 мг, 1,176 ммоль) в DCE (3 мл), используя пентаметилциклопентадиенилродия хлорид (36,3 мг, 0,059 ммоль), бис(трифторметансульфонил)имид серебра (91 мг, 0,235 ммоль), этил-2-диазо-3-оксопропаноат (334 мг, 2,352 ммоль; CAS # 14762-48-2) и нагревая при 50°C в течение 20 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилат (**283a**) (105 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,08 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,57 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**283b**)

Соединение **283b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоксилата (**283a**) (104 мг, 0,322 ммоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя раствор гидроксида лития (54,0 мг, 1,287 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало

после обработки 5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновую кислоту (**283b**) (95 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР-): 292,9 и 294,9 (М-1).

Стадия-3: Получение (5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**283c**)

Соединение **283c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 8, из 5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-карбоновой кислоты (**283b**) (95 мг, 0,322 ммоль) в ТГФ (8 мл), используя N-метилморфолин (0,042 мл, 0,386 ммоль), изобутилхлорформиат (0,051 мл, 0,386 ммоль) и $NaBH_4$ (36,5 мг, 0,966 ммоль) в воде (1 мл). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] (5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанол (**283c**) (80 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,93 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,65 (д, J=5,6, 1,1 Гц, 2H), 2,54 (д, J=1,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение 5-бром-3-(бромметил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**283d**)

Соединение **283d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 228, из (5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метанола (**283c**) (79 мг, 0,281 ммоль) в сухом эфире (8 мл), используя PBr_3 (0,040 мл, 0,422 ммоль) и перемешивая в течение 90 мин. Это дало после обработки 5-бром-3-(бромметил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран (**283d**), который использовали как таковой для следующей стадии.

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**)

Соединение **283e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифурана (**283d**) (97 мг, 0,282 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (76 мг, 0,423 ммоль), карбонат калия (117 мг, 0,846 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**283e**) (68 мг, выход 54%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,30 (тд, J=7,8, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дт, J=7,2, 2,1 Гц, 2H), 7,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,94 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,55 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6. Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283f**)

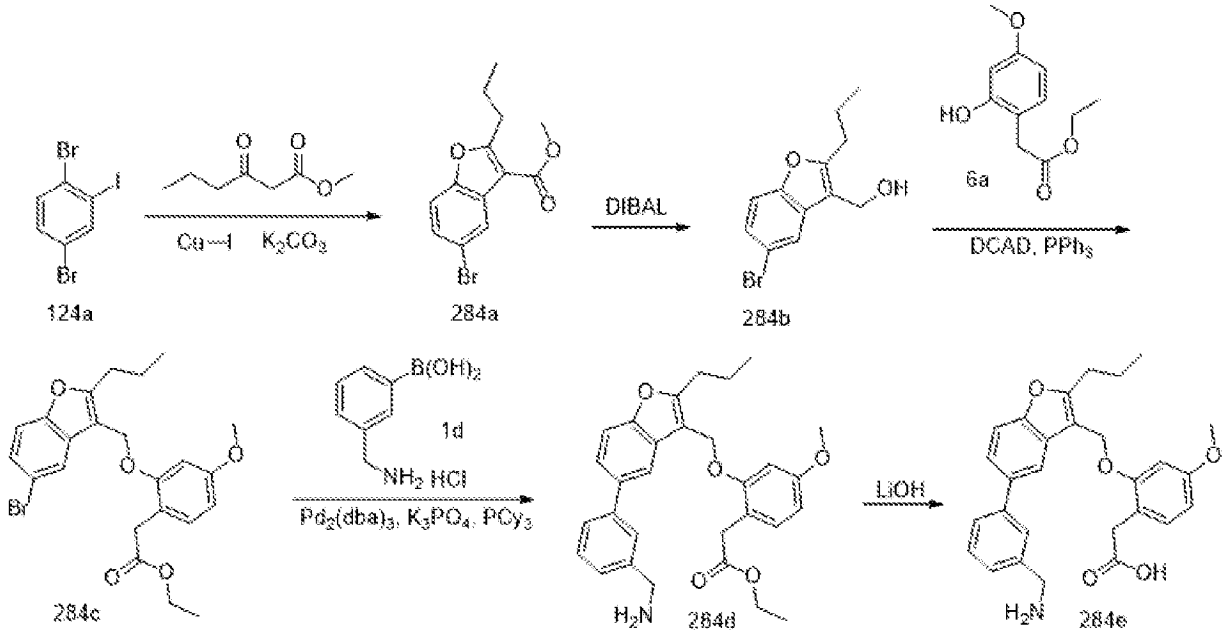
Соединение **283f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**) (67 мг, 0,151 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (70,8 мг, 0,378 ммоль), 4М раствор K_3PO_4 (0,151 мл, 0,605 ммоль), трициклогексилфосфин

(16,95 мг, 0,060 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (27,7 мг, 0,030 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**283f**) (49 мг, выход 69%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 470,2 (М+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**)

Соединение **283g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283f**) (49 мг, 0,104 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**) (35 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,64 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89 (дт, J=4,7, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,94 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,53 (с, 3H); МС (ИЭР+): 442,2 (М+1); (ИЭР-): 440,1 (М-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{23}NO_5.HCl.H_2O$: C, 65,39; H, 5,28; N, 2,82; найдено: C, 65,17; H, 5,21; N, 3,03.

Схема 284



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**284e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-пропилбензофуран-3-карбоксилата (**284a**)

Соединение **284a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 124, из 1,4-дибром-2-иодбензола (**124a**) (25 г, 69,1 ммоль) в ТГФ (250 мл),

используя метил-3-оксогексаноат (14,41 мл, 104 ммоль), иодид меди (I) (2,63 г, 13,82 ммоль), карбонат калия (47,7 г, 345 ммоль) и нагревая при 80°C в течение 15 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] метил-5-бром-2-пропилбензофуран-3-карбоксилат (**284a**) (880 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 297,25 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метанола (**284b**)

Соединение **284b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-4 Схемы 3, из метил-5-бром-2-пропилбензофуран-3-карбоксилата (**284a**) (4,25 г, 14,30 ммоль) в ДХМ (45 мл), используя 1,0 М DIBAL в ДХМ (35,8 мл, 35,8 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] (5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метанол (**284b**) (2,805 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,07 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**284c**)

Соединение **284c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метанола (**284b**) (1 г, 3,72 ммоль) в ДХМ (80 мл), используя трифенилфосфин (1,072 г, 4,09 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (0,859 г, 4,09 ммоль), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,501 г, 4,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**284c**) (750 мг, выход 44%) в виде прозрачного масла. (ИЭР+): 483,10 (M+Na).

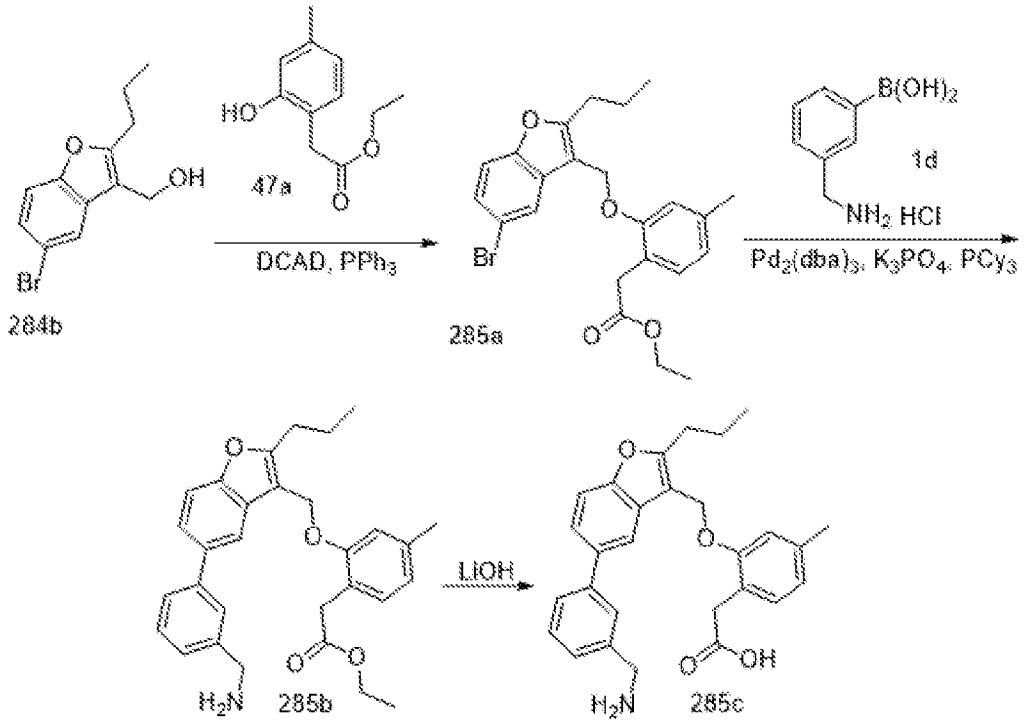
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**284d**)

Соединение **284d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**284c**) (300 мг, 0,650 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (123 мг, 0,813 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,650 мл, 2,60 ммоль), трициклогексилфосфин (36,5 мг, 0,130 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (59,5 мг, 0,065 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**284d**) (145 мг, выход 46%); МС (ИЭР+): 488,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**284e**)

Соединение **284e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**284d**) (140 мг, 0,287 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (36,1 мг, 0,861 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**284e**) (92,9 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,93 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,72 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 2H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,87 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,79-1,62 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 460,20 (M+1); (ИЭР-) 458,20 (M-1).

Схема 285



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**285c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**285a**)

Соединение **285a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метанола (**284b**) (0,5 г, 1,858 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя трифенилфосфин (0,536 г, 2,044 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (0,397 г, 2,044 ммоль), используя бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,75 г, 2,044 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-

((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**285a**) (460 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 467,05 (M+Na).

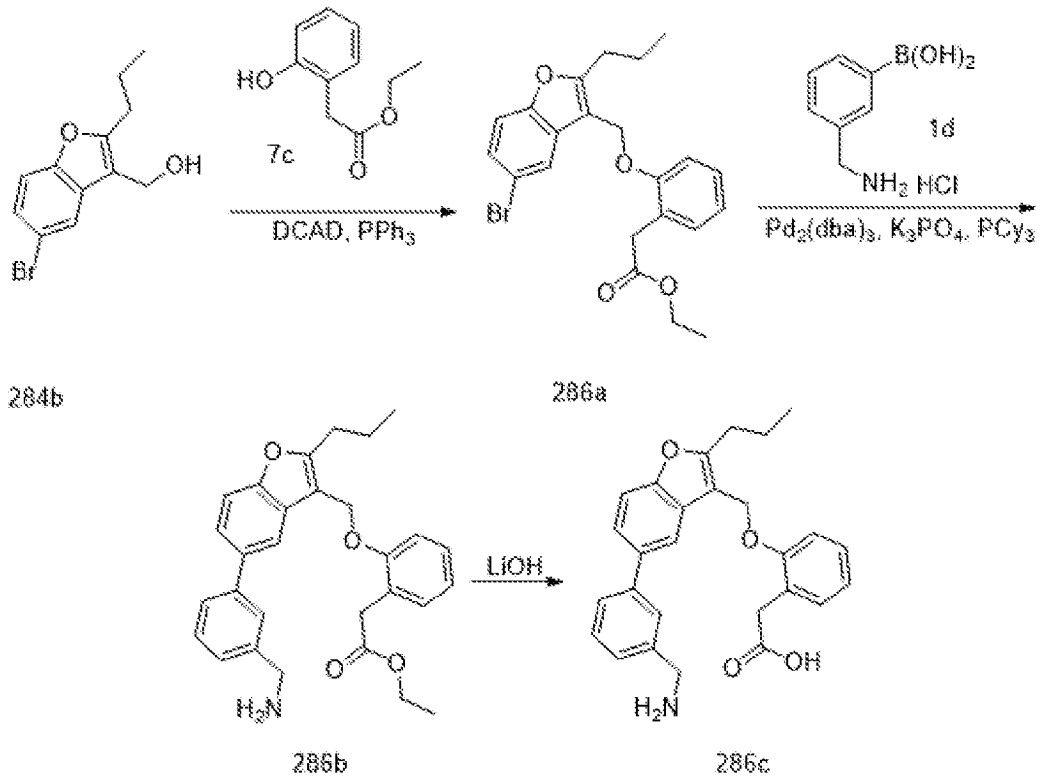
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**285b**)

Соединение **285b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**285a**) (450 мг, 1,01 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (191 мг, 1,263 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,01 мл, 4,04 ммоль), трициклогексилфосфин (56,7 мг, 0,202 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (93 мг, 0,101 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**285b**) (145 мг, 0,307 ммоль, выход 30,4%); МС (ИЭР+): 472,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**285c**)

Соединение **285c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**285b**) (140 мг, 0,297 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (37,4 мг, 0,891 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**285c**) (74 мг, 0,167 ммоль, выход 56,2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,34 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,92 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,87 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,78-1,59 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H); (ИЭР+): 444,20 (M+1); (ИЭР-): 442,20 (M-1).

Схема 286



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**286c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**286a**)

Соединение **286a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метанола (**284b**) (0,5 г, 1,858 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (0,536 г, 2,044 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (0,368 г, 2,044 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 0,750 г, 2,044 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**286a**) (290 мг, выход 36%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,93-3,83 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,84 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H), 0,96-0,89 (м, 6H); МС (ИЭР-): 431,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**286b**)

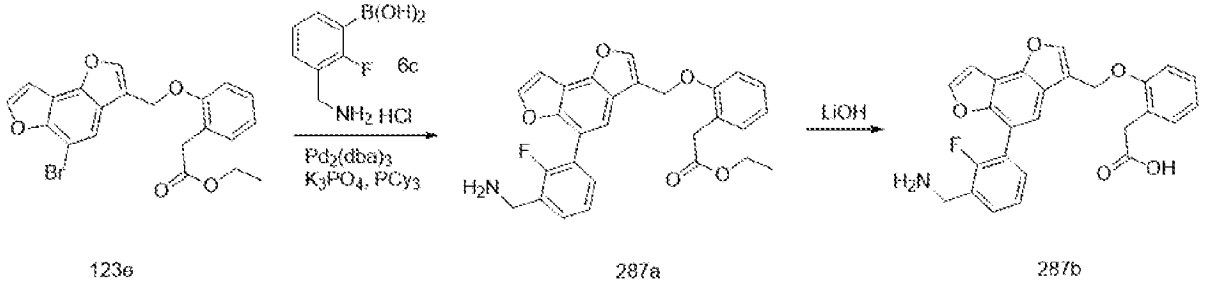
Соединение **286b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**286a**) (280 мг, 0,649 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (123 мг, 0,811 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,649 мл, 2,60

ммоль), трициклогексилфосфин (36,4 мг, 0,130 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (59,4 мг, 0,065 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**286b**) 145 мг, 0,317 ммоль, выход 48,8%); МС (ИЭР+): 458,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**286c**)

Соединение **286c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**286b**) (140 мг, 0,306 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (38,5 мг, 0,918 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**286c**) (69 мг, 0,161 ммоль, выход 52,5%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,31 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,19 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,86 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,79-1,61 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,20 (М+1); (ИЭР-): 428,20 (М-1).

Схема 287



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**287b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**287a**)

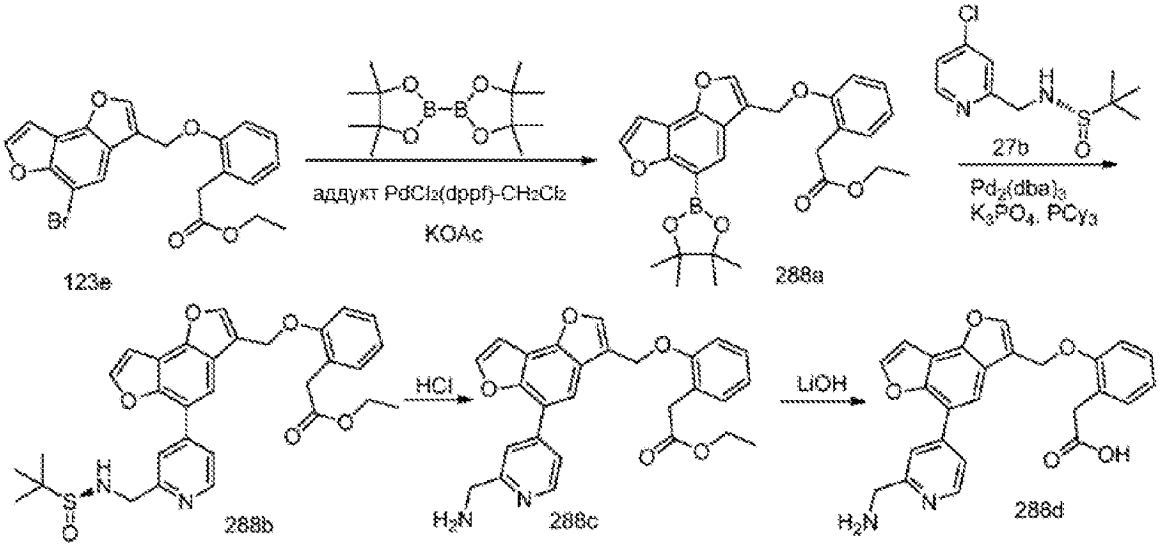
Соединение **287a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123e**) (123 мг, 0,287 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (147 мг, 0,716 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,287 мл, 1,146 ммоль), трициклогексилфосфин (32,1 мг, 0,115 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,5 мг, 0,057 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-

b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**287a**) (136 мг, выход 100%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 474,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**287b**)

Соединение **287b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**287a**) (137 мг, 0,289 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (67 мг, 1,597 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**287b**) (79 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,25-8,31 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 8,17 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=10,3 Гц, 3H), 7,54-7,10 (м, 5H), 6,92 (т, J=7,1 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,55 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -118,71; МС (ИЭР+): 446,1 (M+1); (ИЭР-): 444,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{26}H_{20}FNO_5$.HCl,1,25H_2O: C, 61,91; H, 4,70; N, 2,78; Cl, 7,03; найдено: C, 62,21; H, 4,53; N, 2,90; Cl, 6,94.

Схема 288



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**288d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288a**)

Соединение **288a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бромбензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123e**) (245 мг, 0,571 ммоль) в безводном диоксане (10 мл), используя BisPin (217 мг, 0,856 ммоль), ацетат калия (168 мг, 1,712 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (69,9 мг, 0,086 ммоль) и нагревая при 95°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с

использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**288a**) (185 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,34-7,18 (м, 4H), 6,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,90 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,35 (с, 12H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288b**)

Соединение **288b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288a**) (95 мг, 0,199 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя (+)-N-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**27b**) (123 мг, 0,499 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,199 мл, 0,798 ммоль), трициклогексилфосфин (22,37 мг, 0,080 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (36,5 мг, 0,04 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc: MeOH (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**288b**) (112 мг, выход 100%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 561,2 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288c**)

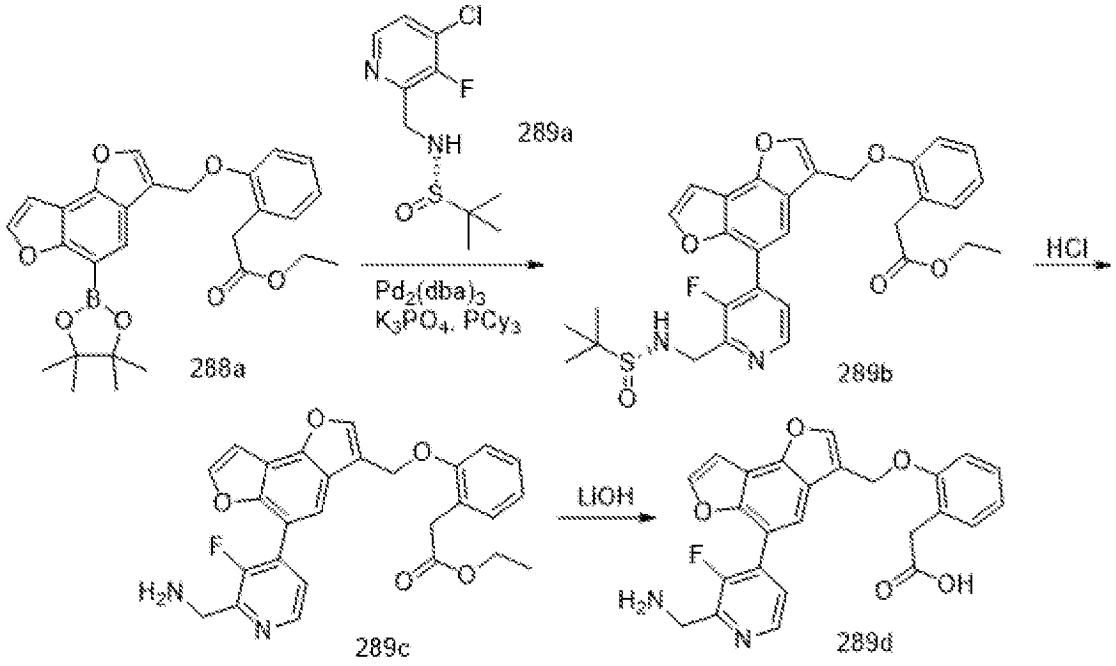
Соединение **288c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288b**) (112 мг, 0,200 ммоль) в MeOH (6 мл), используя HCl (4M в диоксане) (0,3 мл, 1,2 ммоль) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**288c**) (91 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества и использовали как таковой для следующей стадии; МС (ИЭР+): 457,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**288d**)

Соединение **288d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288c**) (91 мг, 0,199 ммоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития (79 мг, 1,883 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**288d**) (45 мг, выход

53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 7,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,35-7,18 (м, 3H), 6,94 (тд, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,42-4,27 (м, 2H), 3,56 (с, 2H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,76 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,22-8,14 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 429,2 (M+1); (ИЭР-): 427,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{25}H_{20}N_2O_5$,1,8HCl,3,5H_2O: C, 53,90; H, 5,21; N, 5,03; Cl, 11,45; найдено: C, 53,92; H, 4,95; N, 5,02; Cl, 11,66.

Схема 289



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**289d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**289b**)

Соединение **289b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**288a**) (93 мг, 0,195 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**289a**) (129 мг, 0,488 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,195 мл, 0,781 ммоль), трициклогексилфосфин (21,90 мг, 0,078 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (35,8 мг, 0,039 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-80%] этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**289b**) (113 мг, выход 100%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 579,2 (M+1).

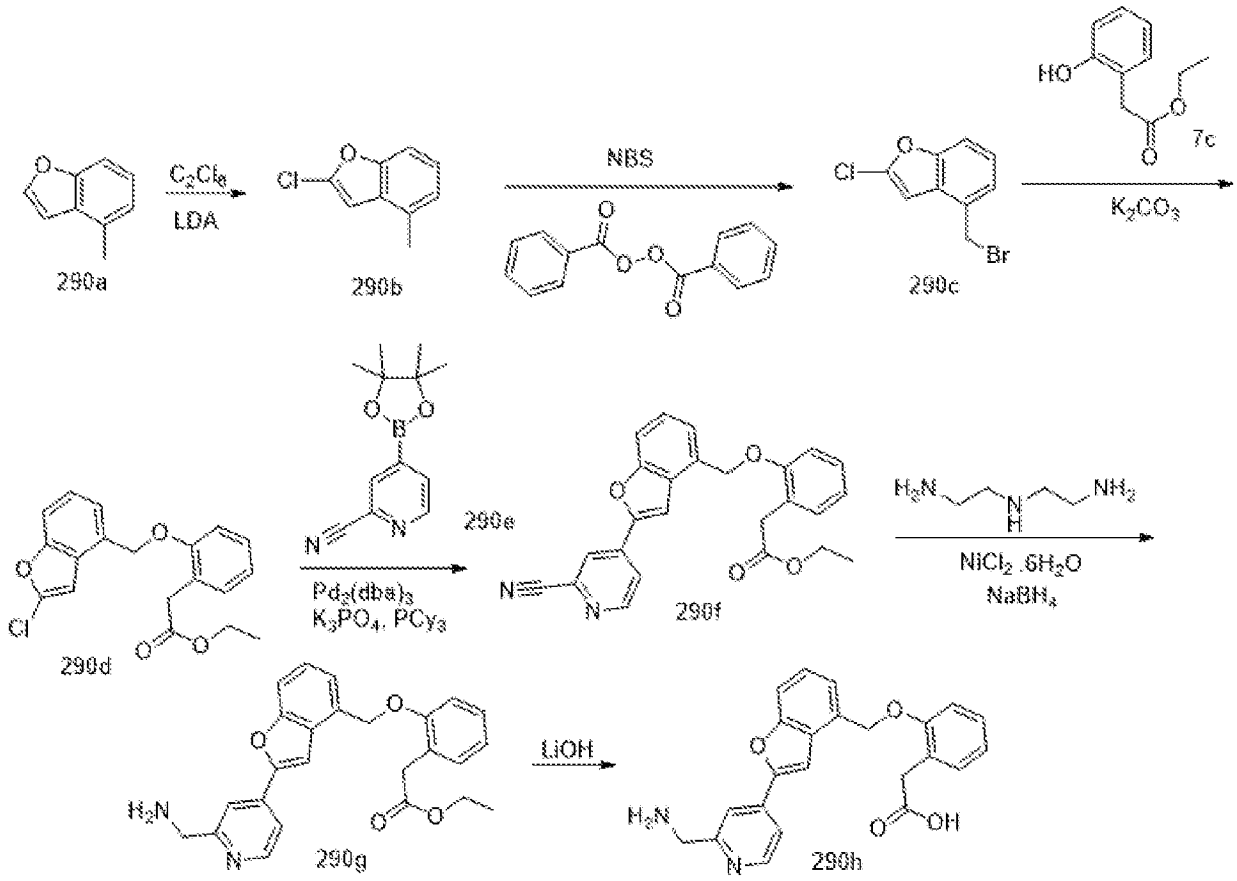
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**289c**)

Соединение **289c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**289b**) (113 мг, 0,195 ммоль) в MeOH (6 мл), используя HCl (4M в диоксане) (0,4 мл, 1,600 ммоль) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 1,5 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**289c**) (93 мг, выход 100%) в виде коричневого масла и использовали как таковое для следующей стадии; МС (ИЭР+): 475,1 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**289d**)

Соединение **289d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**289c**) (93 мг, 0,196 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (77 мг, 1,835 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение ночи. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)бензо[1,2-b:3,4-b']дифуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**289d**) (53 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76-8,51 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 8,34-8,16 (м, 2H), 7,92-7,77 (м, 2H), 7,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,33-7,15 (м, 3H), 6,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,46-4,29 (м, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6/D_2O) δ 8,61 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J=10,0 Гц, 2H), 7,88-7,74 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,32-7,13 (м, 3H), 6,92 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -128,67. МС (ИЭР+): 447,1 (M+1); (ИЭР-): 445,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{25}H_{19}FN_2O_5$,1,25HCl,2,25H_2O: C, 56,38; H, 4,68; N, 5,26; Cl, 8,32; найдено: C, 56,32; H, 4,40; N, 5,43; Cl, 8,40.

Схема 290



Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**290h**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-4-метилбензофурана (**290b**)

К раствору 4-метилбензофурана (**290a**) (2,2 г, 16,65 ммоль; CAS # 5670-23-5) в сухом ТГФ (24 мл), добавляли LDA (1,5 М в смеси гексанов, 16,65 мл, 24,97 ммоль) по каплям при -78°C в атмосфере N_2. Смесь выдерживали при -78°C в течение 1,5 ч и раствор перхлорэтана (5,91 г, 24,97 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли при -78 °C, и смесь медленно нагревали до комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток гасили 2 М HCl, экстрагировали MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-20%] с получением 2-хлор-4-метилбензофурана (**290b**) (2,77 г, 100%) в виде оранжевого масла.

Стадия-2: Получение 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**290c**)

Соединение **290c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 2-хлор-4-метилбензофурана (**290b**) (2,7 г, 16,21 ммоль) в тетрахлориде углерода (40 мл), используя NBS (3,17 г, 17,83 ммоль), бензоилперкосид (0,589 г, 2,431 ммоль) и при перемешивании с обратным холодильником в течение ночи. Это дало после обработки 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**290c**) (3,98 г, выход 100%) в виде желтого масла, которое использовали как таковое для следующей стадии.

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290d**)

Соединение **290d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 58, из 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**290c**) (3,9 г, 15,89 ммоль) в ацетоне (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (3,15 г, 17,47 ммоль), K_2CO_3 (6,59 г, 47,7 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**290d**) (1,70 г, выход 31%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,63-7,55 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,24 (ддд, J=9,3, 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,13 (дд, J=8,9, 1,0 Гц, 2H), 6,93 (тд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,97 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(2-цианопиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290f**)

Соединение **290f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290d**) (201 мг, 0,583 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрил (**290e**) (201 мг, 0,874 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (107 мг, 0,117 ммоль), трикалийфосфат (4М водный раствор, 0,583 мл, 2,332 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-60%] этил-2-(2-((2-(2-цианопиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**290f**) (139 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,87 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=5,2, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,88 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 0,95 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 413,1 (M+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290g**)

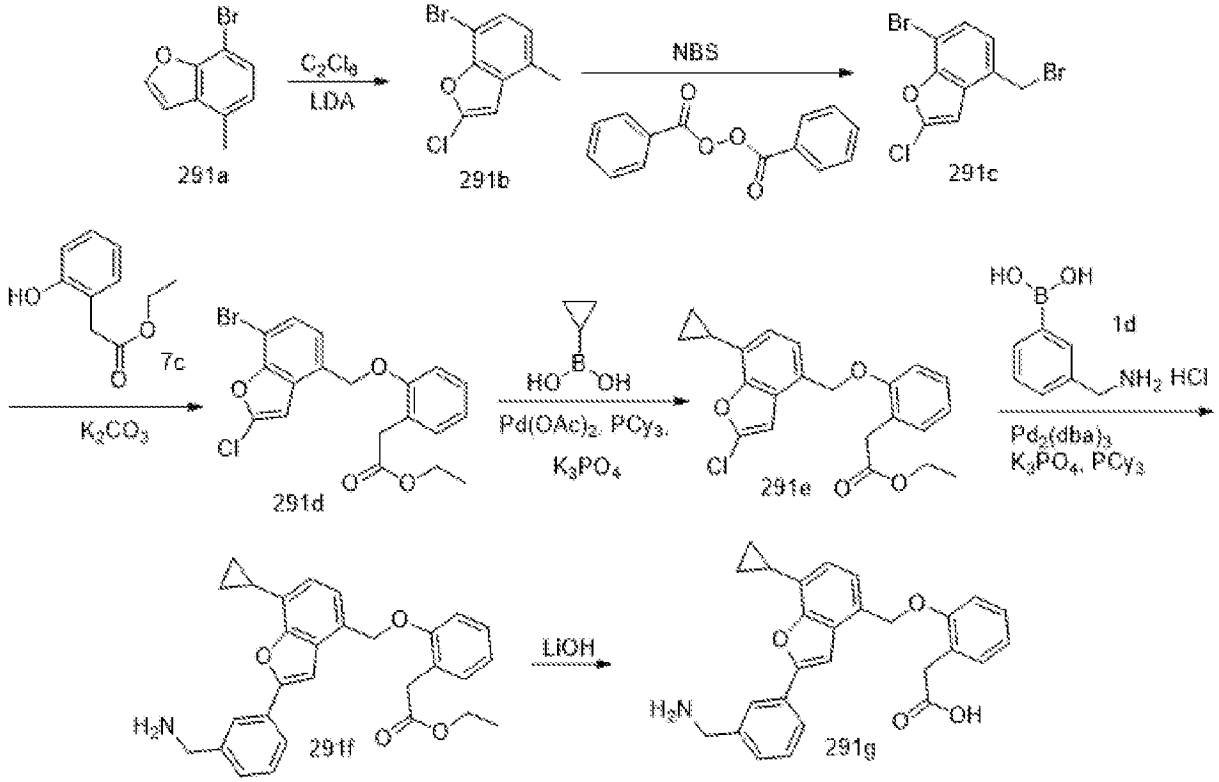
Соединение **290g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(2-цианопиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290f**) (135 мг, 0,327 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (19,45 мг, 0,082 ммоль), борогидрид натрия (37,2 мг, 0,982 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,071 мл, 0,655 ммоль). Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 20%)] с получением этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290g**) (78 мг, выход 57%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 417,2 (M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**290h**)

Соединение **290h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3

Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290g**) (78 мг, 0,187 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**290h**) (69 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,64 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,46 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,34-4,27 (м, 2H), 3,61 (с, 2H); МС (ИЭР+): 389,1 (M+1); (ИЭР-): 387,1 (M-1).

Схема 291



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**291g**)

Стадия-1: Получение 7-бром-2-хлор-4-метилбензофурана (**291b**)

Соединение **291b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 290, из 7-бром-4-метилбензофурана (**291a**) (615 мг, 2,91 ммоль; CAS # 799766-13-5) в сухом ТГФ (12 мл), используя LDA (1,5 М в смеси гексанов, 2,91 мл, 4,37 ммоль), перхлорэтан (1035 г, 4,37 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-20%] 7-бром-2-хлор-4-метилбензофуран (**291b**) (715 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,07 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 2,43 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 7-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**291c**)

Соединение **291c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 7-бром-2-хлор-4-метилбензофурана (**291b**) (710 мг, 2,89 ммоль) в тетрахлориде углерода (8 мл), используя NBS (566 мг, 3,18 ммоль), бензоилпероксид (105 мг, 0,434 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Это дало после обработки 7-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензофуран (**291c**) (938 мг, выход 100%) в виде желтого масла, которое использовали как таковое для следующей стадии.

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291d**)

Соединение **291d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 58, из 7-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**291c**) (936 мг, 2,89 ммоль) в ацетоне (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**7c**) (624 мг, 3,46 ммоль), K_2CO_3 (1196 мг, 8,66 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**291d**) (409 мг, выход 34%) в виде бледно-желтом масле; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,99-6,87 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-хлор-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291e**)

Соединение **291e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291d**) (360 мг, 0,850 ммоль) в толуоле (10 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (95 мг, 1,105 ммоль), раствор K_3PO_4 (541 мг, 2,55 ммоль) в воде (1 мл), ацетат палладия (II) (9,54 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-35%] этил-2-(2-((2-хлор-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**291e**) (278 мг, 0,722 ммоль, выход 85%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30-7,18 (м, 3H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,96-6,87 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,30-2,16 (м, 1H), 1,11-0,99 (м, 5H), 0,91-0,82 (м, 2H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291f**)

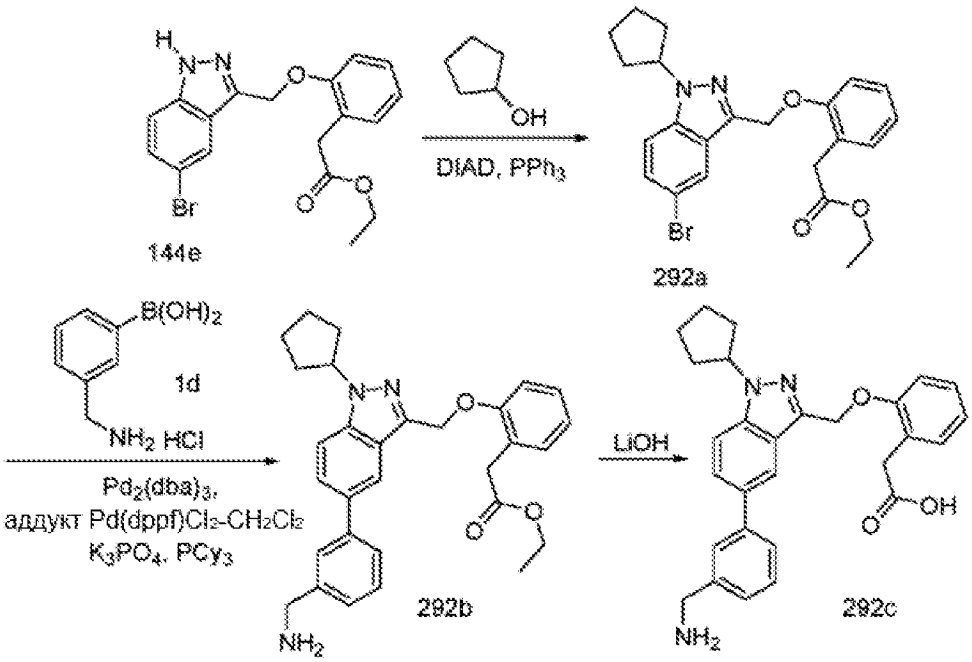
Соединение **291f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-хлор-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291e**) (140 мг, 0,364 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2-метилтетрагидрофурана (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (102 мг, 0,546 ммоль), 4M раствор K_3PO_4 (0,364 мл, 1,455 ммоль), трициклогексилфосфин (40,8 мг, 0,146 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (66,6 мг, 0,073 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 4,5 ч. Это дало

после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-90%] этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**291f**) (91 мг, 0,200 ммоль, выход 54,9%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 478,2 (M+Na), 911,3 (2M+1).

Стадия-6. Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**291g**)

Соединение **291g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**291f**) (88 мг, 0,193 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (55 мг, 1,311 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-(3-(аминометил)фенил)-7-циклопропилбензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**291g**) (61 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,51 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,00 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,31-7,19 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,97 -6,87 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,46-2,31 (м, 1H), 1,18-1,04 (м, 2H), 1,04-0,91 (м, 2H); МС (ИЭР-): 426,1 (M-1).

Схема 292



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**292c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**292a**)

Соединение **292a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (500 мг,

1,285 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя циклопентанол (199 мг, 2,312 ммоль), трифенилфосфин (606 мг, 2,312 ммоль), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 0,450 мл, 2,312 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**292a**) (200 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 3H), 6,97-6,84 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,24-5,08 (м, 1H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,21-2,06 (м, 2H), 2,04-1,82 (м, 4H), 1,76-1,61 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 457,10 и 459,10 (M+1); 479,10 и 481,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**292b**)

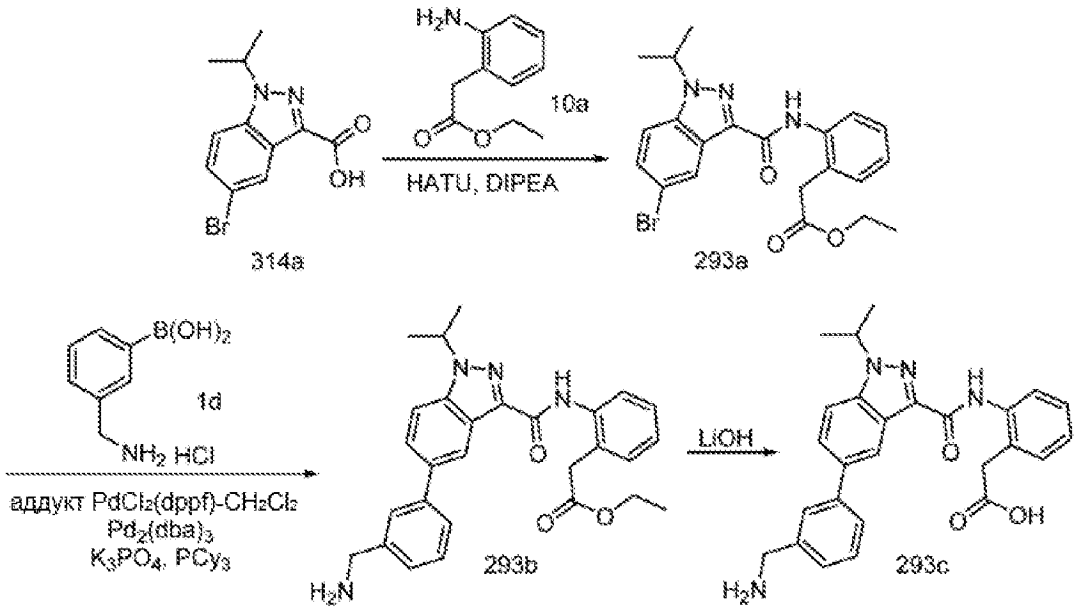
Соединение **292b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**292a**) (200 мг, 0,437 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (164 мг, 0,875 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,875 мл, 1,749 ммоль), трициклогексилфосфин (24,53 мг, 0,087 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 мг, 0,044 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (35,7 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**292b**) (150 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,81-7,64 (м, 3H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,40-7,24 (м, 4H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,00-6,79 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,28-5,08 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,07-1,76 (м, 6H), 1,39-1,14 (м, 2H), 0,86-0,65 (м, 3H); МС (ИЭР+): 484,20 (M+1); 506,20 (M+Na).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**292c**)

Соединение **292c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**292b**) (150 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (78 мг, 1,861 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**292c**) (105 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,32-5,07 (м, 1H), 4,23-3,98 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,78-1,67 (м, 2H); МС (ИЭР+): 456,20 (M+1); (ИЭР-):

454,20 (M-1).

Схема 293



Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**293c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**293a**)

Соединение **293a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**314a**) (400 мг, 1,413 ммоль) в ДМФА (8 мл), используя этил -2-(2-аминофенил)ацетат (**10a**) (266 мг, 1,483 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA, 0,984 мл, 5,65 ммоль)и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) (HATU, 806 мг, 2,119 ммоль) и перемешивая при комн . темп. в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-60%] этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетат (**293a**) (450 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,87 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (тд, J=6,9, 6,2, 1,7 Гц, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 5,24-5,02 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,56 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,05 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,10 и 446,10 (M+1); (ИЭР-): 442,00 и 444,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**293b**)

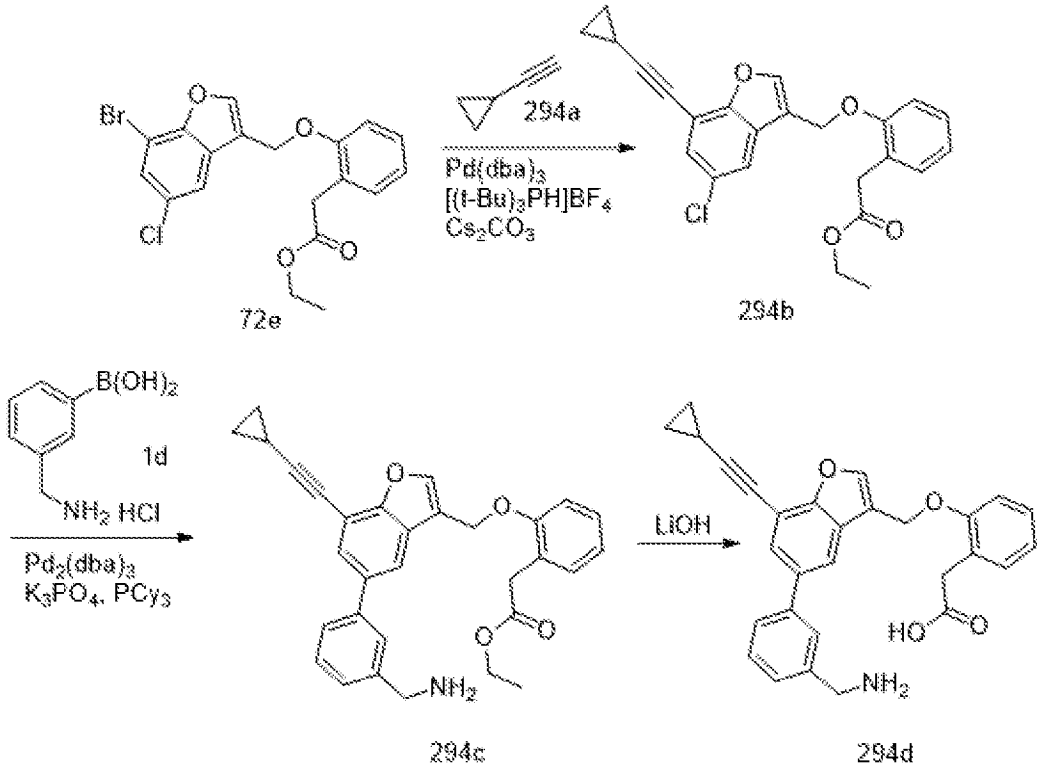
Соединение **293b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**293a**) (150 мг, 0,338 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (127 мг, 0,675 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,675 мл, 1,350 ммоль), трициклогексилфосфин (18,93 мг, 0,068 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (30,9 мг, 0,034 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (27,6 мг, 0,034 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетат (**293b**) (100 мг, выход 63%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,84 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,85-7,70 (м, 3H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 7,25-7,15 (м, 1H), 5,25-5,08 (м, 1H), 4,05 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 471,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**293c**)

Соединение **293c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**293b**) (100 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (53,5 мг, 1,275 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**293c**) (55 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,22-7,14 (м, 1H), 5,26-5,09 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 443,20 (M+1); (ИЭР-): 441,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{26}N_4O_3$.HCl,1,5H_2O: C, 61,72; H, 5,98; Cl, 7,01; N, 11,07; найдено: C, 61,73; H, 5,93; Cl, 6,84; N, 11,09.

Схема 294



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**294d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**294b**)

К раствору этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (500 мг, 1,18 ммоль), карбоната цезия (441 мг, 1,354 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,69 мг, 0,025 ммоль) и тетрафторбората три-*трет*-бутилфосфония (28,1 мг, 0,097 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли этинилциклопропан (**294a**) (122 мг, 1,840 ммоль; CAS # 6746-94-7) и нагревали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии. [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-70%] с получением этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**294b**) (327 мг, выход 68%); МС (ИЭР+): 431,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**294c**)

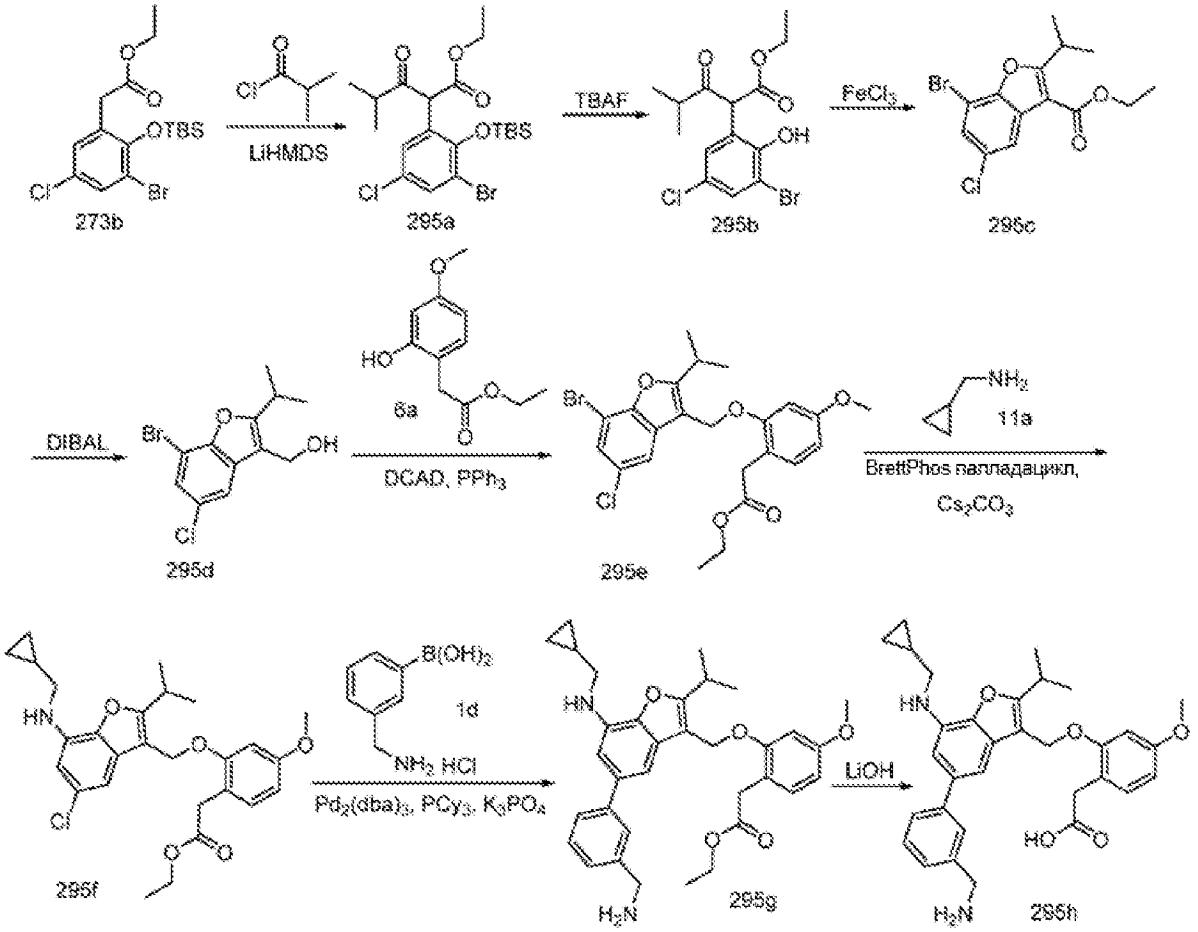
Соединение **294c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**294b**) (200 мг, 0,489 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (115 мг, 0,611 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,489 мл, 1,957 ммоль), трициклогексилфосфин (27,4 мг, 0,098 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44,8 мг, 0,049 ммоль) и нагревая при 100°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12

г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**294c**) (55 мг, выход 23%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 480,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**294d**)

Соединение **294d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**294c**) (55 мг, 0,115 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (14,44 мг, 0,344 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-(циклопропилэтинил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**294d**) (12,1 мг, 0,027 ммоль, выход 23,37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,16 (с, 1H), 8,29 (с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,93 (т, J=7,0 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,03-0,91 (м, 2H), 0,90-0,74 (м, 2H); МС (ИЭР+): 452,2 (М+1); (ИЭР-): 450,1 (М-1).

Схема 295



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**295h**)

Стадия-1: Получение этил-2-(3-бром-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-4-метил-3-оксопентаноата (**295a**)

Соединение **295a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 171, из этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)ацетата (**273b**) (10 г, 24,52 ммоль) в ТГФ (75 мл), используя LiHMDS (1N в ТГФ, 29,4 мл, 29,4 ммоль), изобутирилхлорид (2,98 мл, 28,2 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч и при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-4-метил-3-оксопентаноат (**295a**) (10,002 г, выход 85%) в виде прозрачного масла.

Стадия-2: Получение этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-4-метил-3-оксопентаноата (**295b**)

Соединение **295b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 3, из этил-2-(3-бром-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5-хлорфенил)-4-метил-3-оксопентаноата (**295a**) (10,002 г, 22,23 ммоль) в ТГФ (60 мл), используя TBAF (27,8 мл, 27,8 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-4-метил-3-оксопентаноат (**295b**) (4,778 г, выход 59%).

Стадия-3: Получение этил-7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилата (**295c**)

Соединение **295c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 171, из этил-2-(3-бром-5-хлор-2-гидроксифенил)-4-метил-3-оксопентаноата (**295b**) (4,778 г, 13,14 ммоль) в DCE (40 мл), используя хлорид железа (III) (0,355 г, 1,314 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилат (**295c**) (3,81 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,93 (п, J=7,0 Гц, 1H), 1,36 (дд, J=11,1, 7,0 Гц, 9H).

Стадия-4: Получение (7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанола (**295d**)

Соединение **295d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 69, из этил-7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-карбоксилата (**295c**) (3,81 г, 11,02 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (27,6 мл, 27,6 ммоль) и перемешивая при 0°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] (7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанол (**295d**) (2,133 г, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,70 (д,

J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,12 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,41-3,28 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295e**)

Соединение **295e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 65, из (7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метанола (**295d**) (1,07 г, 3,52 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя трифенилфосфин (1,202 г, 4,58 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**6a**) (1,111 г, 5,29 ммоль), раствор DCAD (1,682 г, 4,58 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**295e**) (529 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,49-3,37 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,9 Гц, 6H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295f**)

Соединение **295f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295e**) (529 мг, 1,067 ммоль) в MeCN (2 мл), используя циклопропилметанамин (**11a**) (0,183 мл, 2,134 ммоль), карбонат цезия (1043 мг, 3,20 ммоль), BrettPhos палладацикл (42,6 мг, 0,053 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**295f**) (341 мг, выход 66%); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,53-6,41 (м, 2H), 5,96 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,80-3,74 (м, 3H), 3,41 (с, 2H), 3,38-3,27 (м, 2H), 3,09 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,31-1,26 (м, 6H), 1,18-1,07 (м, 0H), 1,00 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,55-0,42 (м, 2H), 0,31-0,20 (м, 2H).

Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295g**)

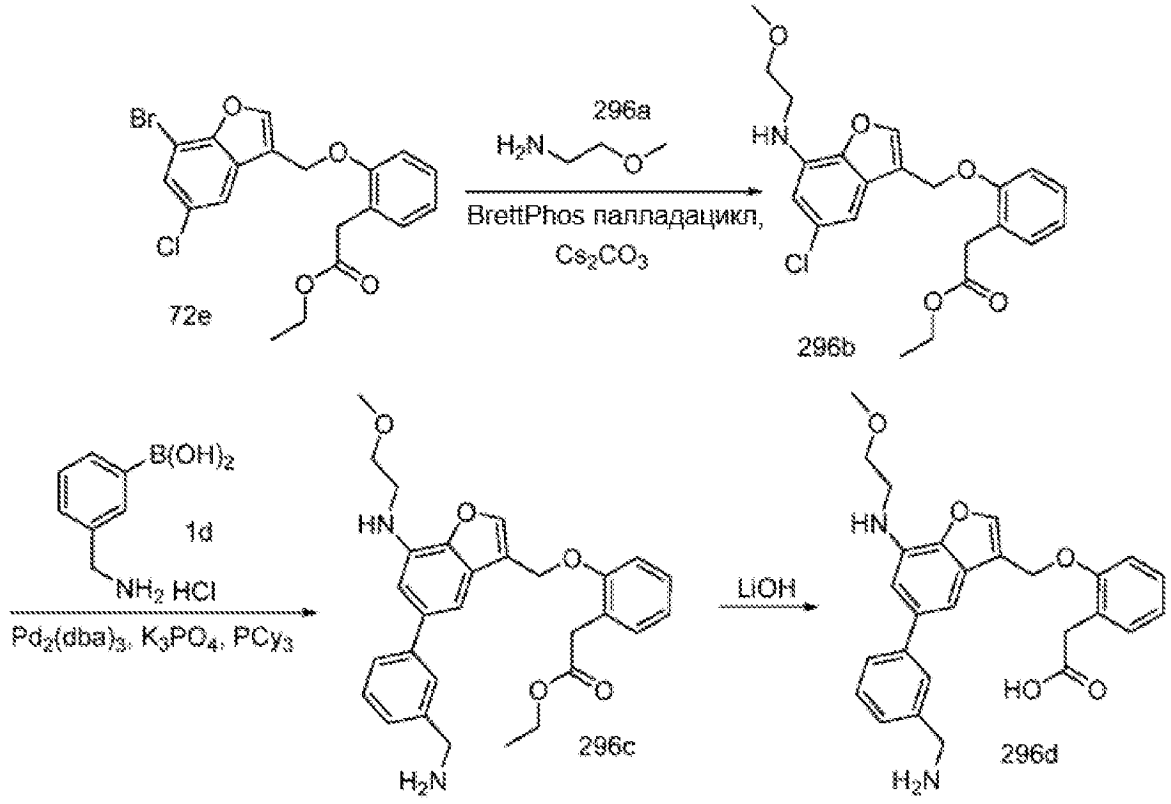
Соединение **295g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295f**) (341 мг, 0,702 ммоль) в диоксане (12 мл) и ТГФ (6 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (329 мг, 1,754 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,702 мл, 2,81 ммоль), трициклогексилфосфин (157 мг, 0,561 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (257 мг, 0,281 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**295g**) (321 мг, выход 82%); МС (ИЭР+): 557,30 (M+1).

Стадия-8: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**295h**)

Соединение **295h** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**295g**) (321 мг, 0,577 ммоль) в ТГФ (6 мл), метаноле (0,6 мл) и воде (0,6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (55,2 мг, 2,306 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((циклопропилметил)амино)-2-изопропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**295h**) (73 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,79 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,5 Гц, 2H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,19 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,28-1,08 (м, 1H), 0,58-0,43 (м, 2H), 0,36-0,24 (м, 2H). МС (ИЭР+): 529,3 (M+1); МС (ИЭР-): 527,2 (M-1).

Схема 296



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296b**)

Соединение **296b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 111, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлорбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**72e**) (2 г, 4,72 ммоль) в MeCN (2 мл), используя 2-метоксиэтанамин (**296a**) (0,832 мл, 9,44 ммоль), карбонат цезия (4,61 г, 14,16 ммоль), BrettPhos палладацикл (0,188 г, 0,236 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-хлор-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**296b**) (811 мг, выход 41%); МС (ИЭР+): 418,10 (М+1).

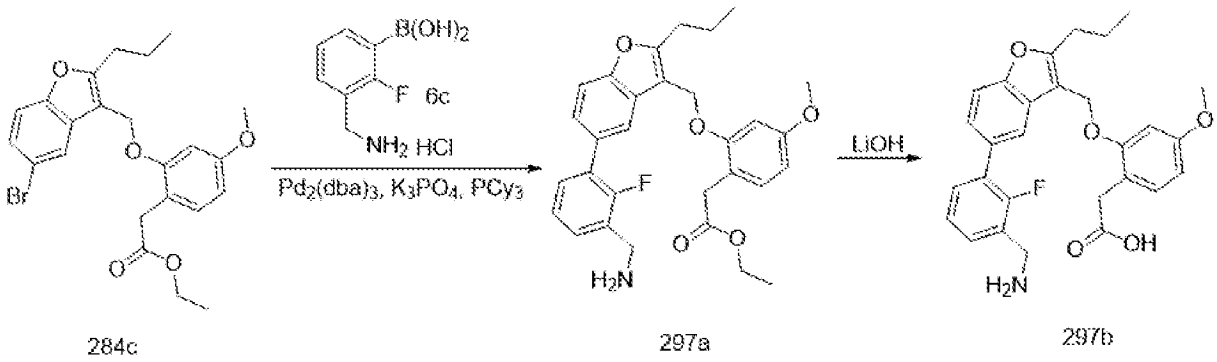
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296c**)

Соединение **296c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296b**) (811 мг, 1,941 ммоль) в диоксане (24 мл) и ТГФ (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (909 мг, 4,85 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,941 мл, 7,76 ммоль), трициклогексилфосфин (435 мг, 1,553 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (711 мг, 0,776 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**296c**) (925 мг, выход 98%); МС (ИЭР+): 489,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296d**)

Соединение **296d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296c**) (925 мг, 1,662 ммоль) в ТГФ (6 мл), метаноле (0,6 мл) и воде (0,6 мл), используя моногидрат гидроксида лития (159 мг, 6,65 ммоль) и перемешивая в течение 10 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (40 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-((2-метоксиэтил)амино)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296d**) (82 мг, выход 9%) в виде светло-коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 4H, D_2O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (дт, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 3H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,14-4,04 (м, 2H), 3,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,50 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H). МС (ИЭР+): 461,1 (М+1); МС (ИЭР-): 459,1 (М-1).

Схема 297



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**297b**)

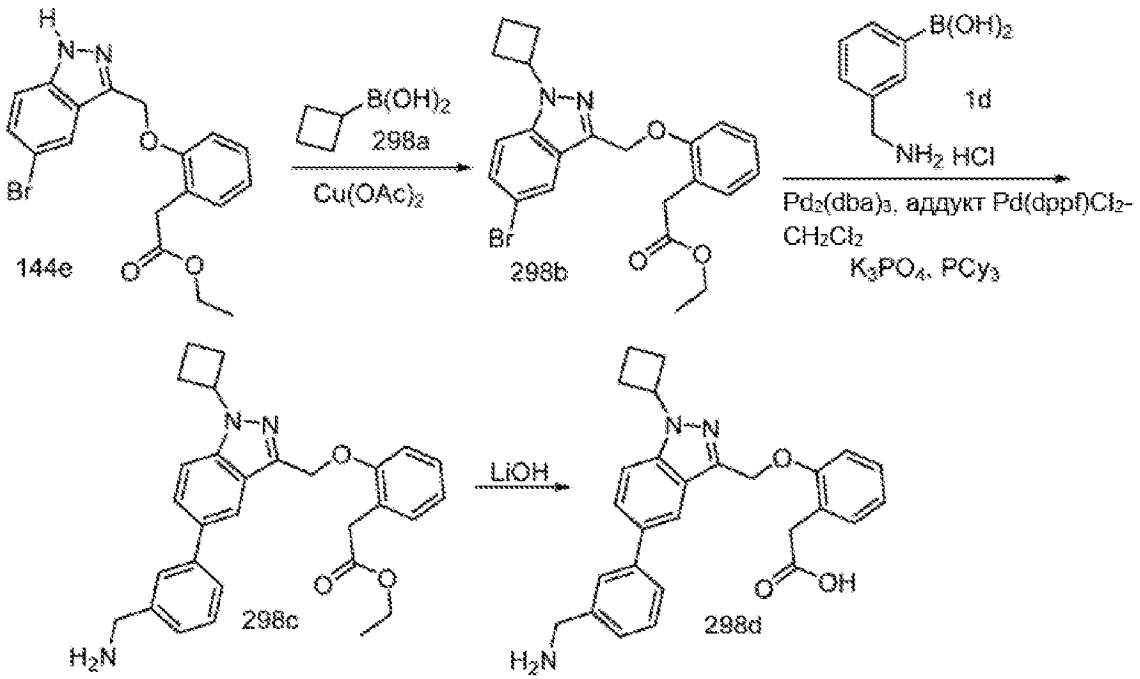
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**297a**)

Соединение **297a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**284c**) (300 мг, 0,650 ммоль) в диоксане (12 мл), используя (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (137 мг, 0,813 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,650 мл, 2,60 ммоль), трициклогексилфосфин (36,5 мг, 0,130 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,5 мг, 0,065 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**297a**) (250 мг, выход 76%); (ИЭР+): 506,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**297b**)

Соединение **297b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**297a**) (244 мг, 0,483 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (60,8 мг, 1,448 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-2-пропилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**297b**) (138,8 мг, 0,291 ммоль, выход 60,2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 7,79 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,44 (дт, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 2,87 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,76-1,61 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -122,29; МС (ИЭР+): 478,20 (М+1); (ИЭР-): 476,20 (М-1).

Схема 298



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**)

Соединение **298b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-5 Схемы 144, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144e**) (0,500 г, 1,285 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя циклобутилбороновую кислоту (**298a**) (0,321 г, 3,21 ммоль; CAS # 849052-26-2), 2,2'-бипиридин (201 мг, 1,285 ммоль), ацетат меди (II) (0,233 г, 1,285 ммоль) и нагревая при 70°C в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**298b**) (0,180 г, выход 32%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,1, 1,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,29 (п, J=8,3 Гц, 1H), 3,91 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,69-2,55 (м, 2H), 2,47-2,40 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 443,10 и 445,10 (M+1); (ИЭР-): 441,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298c**)

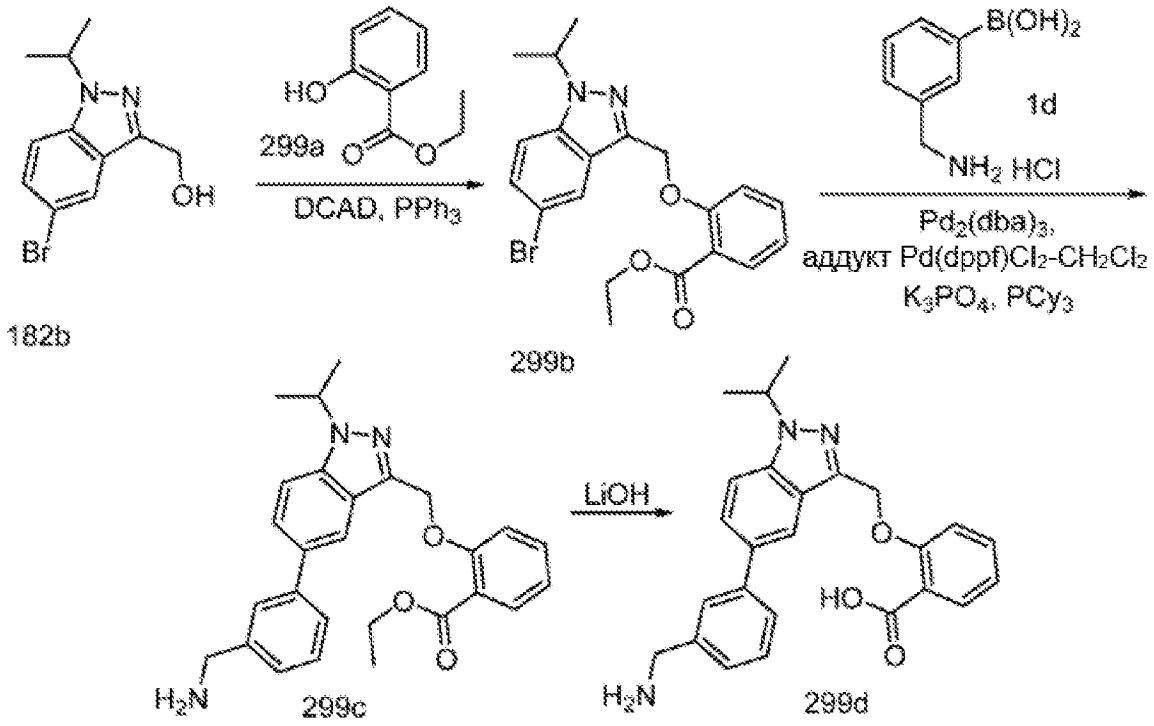
Соединение **298c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**) (180 мг, 0,406 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (152 мг, 0,812 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,812 мл, 1,624 ммоль), трициклогексилфосфин (22,77 мг, 0,081 ммоль),

$Pd_2(dba)_3$ (37,2 мг, 0,041 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(33,2 мг, 0,041 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**298c**) (120 мг, выход 63%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 470,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298d**)

Соединение **298d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298c**) (120 мг, 0,256 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (64,3 мг, 1,533 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298d**) (45 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,39 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,55-7,39 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,92 (ддд, J=8,1, 6,1, 2,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,33 (п, J=8,3 Гц, 1H), 4,17-4,03 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,76-2,56 (м, 2H), 2,49-2,38 (м, 2H), 1,98-1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 442,20 (M+1); МС (ИЭР-): 440,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{27}N_3O_3$.HCl.H_2O: C, 65,38; H, 6,10; Cl, 7,15; N, 8,47; найдено: C, 65,62; H, 5,98; Cl, 7,03; N, 8,46.

Схема 299



Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**299d**)

Стадия-1: Получение этил-2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**299b**)

Соединение **299b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (550 мг, 2,044 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (643 мг, 2,452 ммоль), этил-2-гидроксибензоат (**299a**)(357 мг, 2,146 ммоль; CAS # 118-61-6), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 900 мг, 2,452 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-60%] этил-2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоат (**299b**) (150 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 417,10 и 419,05 (M+1).

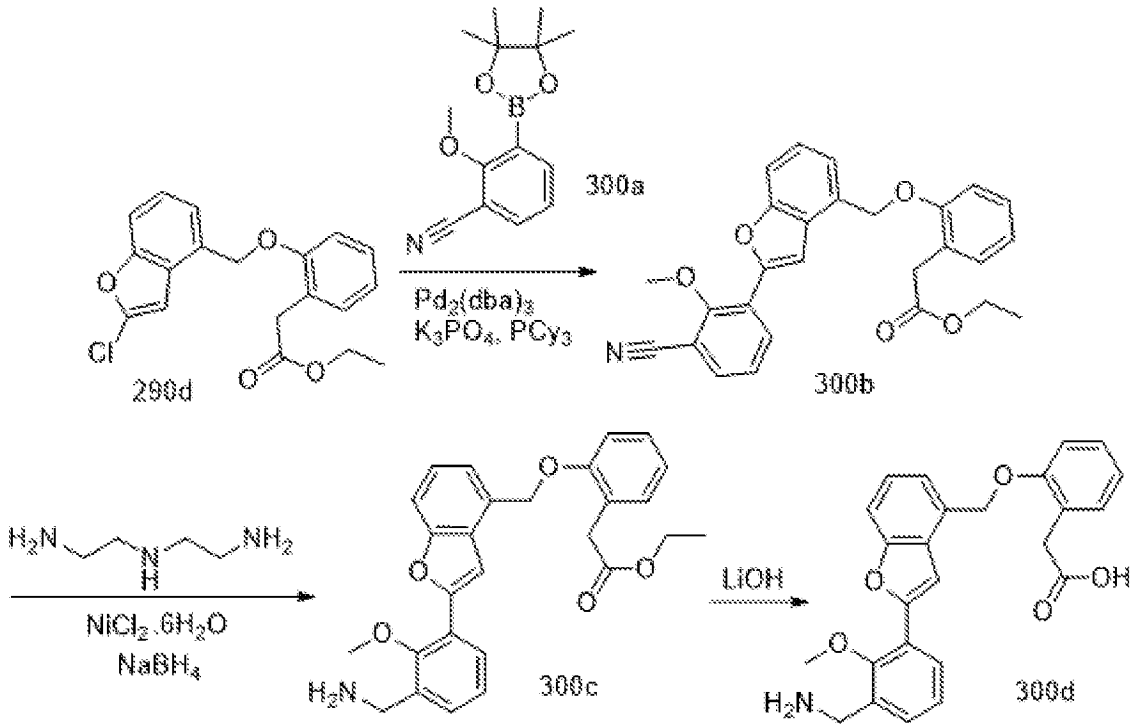
Стадия-2: Получение этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**299c**)

Соединение **299c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**299b**) (300 мг, 0,719 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (269 мг, 1,438 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,438 мл, 2,88 ммоль), трициклогексилфосфин (40,3 мг, 0,144 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (65,8 мг, 0,072 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (58,7 мг, 0,072 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоат (**299c**) (50 мг, выход 16%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 444,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**299d**)

Соединение **299d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**299c**) (50 мг, 0,113 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (18,92 мг, 0,451 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**299d**) (6 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,58 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,52 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,24 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 2H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (тд, J=7,8, 4,2 Гц, 2H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,16-4,92 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); МС (ИЭР-): 414,10 (M-1).

Схема 300



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300b**)

Соединение **300b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290d**) (150 мг, 0,435 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (**300a**) (322 мг, 0,870 ммоль; CAS # 874472-84-1), $Pd_2(dba)_3$ (80 мг, 0,087 ммоль), трикалийфосфат (4M) (0,435 мл, 1,740 ммоль), трициклогексилфосфин (48,8 мг, 0,174 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-50%] этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**300b**) (162 мг, выход 84%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 464,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300c**)

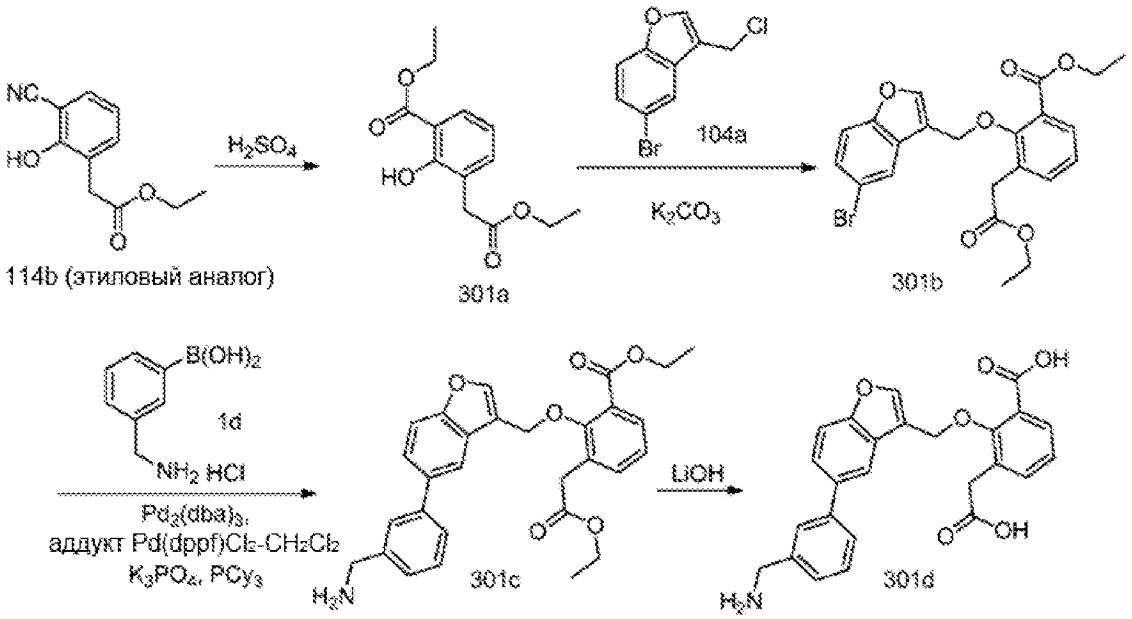
Соединение **300c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300b**) (160 мг, 0,362 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (21,54 мг, 0,091 ммоль), борогидрид натрия (200 мг, 5,29 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,078 мл, 0,725 ммоль). Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 20%)] получить этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-

метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**300c**) (64 мг, выход 40%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 446,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**)

Соединение **300d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300c**) (65 мг, 0,146 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**) (49 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,19 (с, 1H), 8,58 (с, 3H), 7,98 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,45-7,33 (м, 3H), 7,29-7,15 (м, 3H), 6,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,15 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1 (М+1); (ИЭР-): 416,1 (М-1).

Схема 301



Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**301d**)

Стадия-1: Получение этил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-гидроксибензоата (**301a**)

К раствору этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**114b, этиловый аналог**) (1 г, 4,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли конц. серную кислоту (2,60 мл, 48,7 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-гидроксибензоат (**301a**) (0,34 г, выход 28%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,94 (с,

1H), 7,75 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,07 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**301b**)

Соединение **301b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 1, из 5-бром-3-(хлорметил)бензофурана (**104a**) (331 мг, 1,348 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя этил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-гидроксибензоат (**301a**) (340 мг, 1,348 ммоль), K_2CO_3 (559 мг, 4,04 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 3 ч в атмосфере Ar. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоат (**301b**) (560 мг, выход 90%) в виде белого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,07 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (тд, J=8,7, 7,9, 1,9 Гц, 2H), 7,24 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,12-4,99 (м, 2H), 4,28 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,96 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,68 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,04 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**301c**)

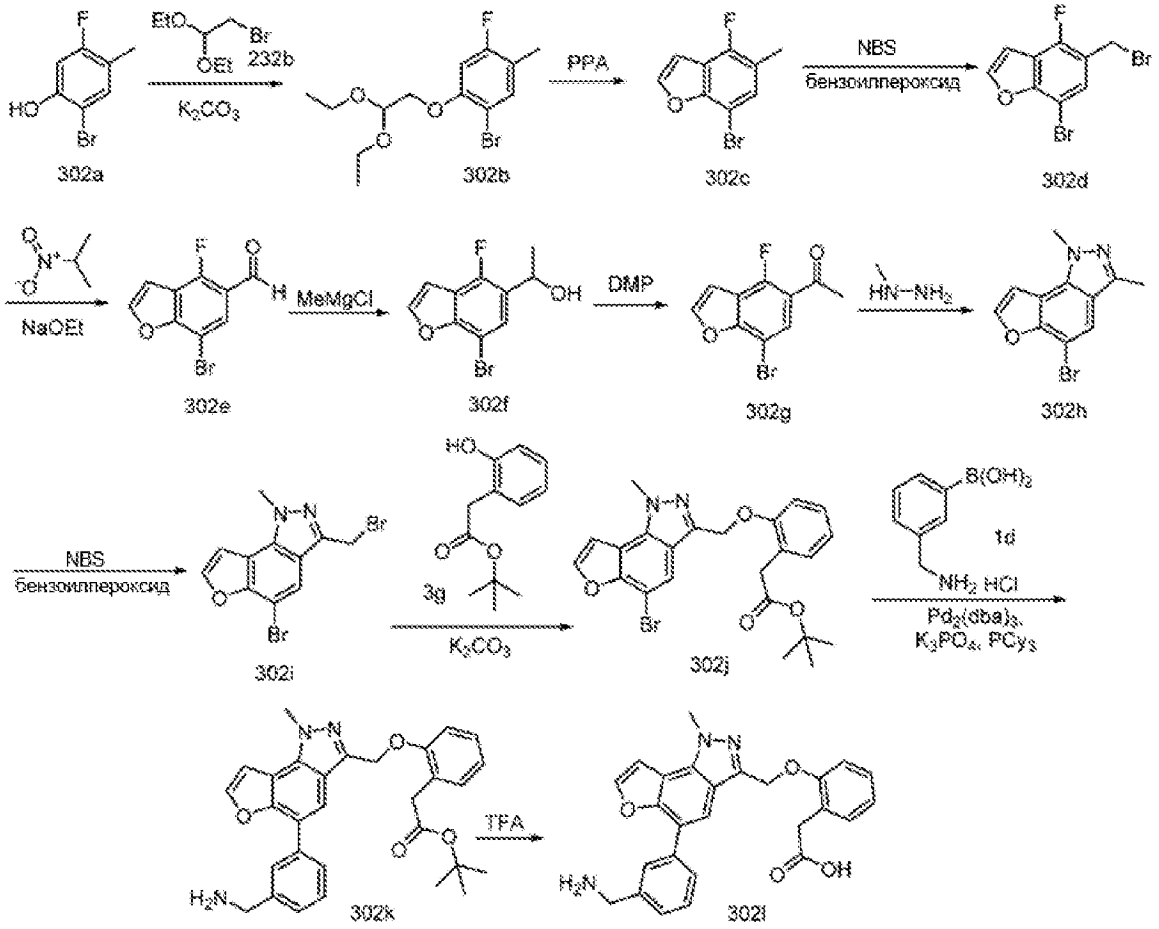
Соединение **301c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-((5-бромбензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**301b**) (280 мг, 0,607 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (228 мг, 1,214 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,214 мл, 2,428 ммоль), трициклогексилфосфин (34,0 мг, 0,121 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (55,6 мг, 0,061 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (49,6 мг, 0,061 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоат (**301c**) (40 мг, 14% выход) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**301d**)

Соединение **301d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(2-этокси-2-оксоэтил)бензоата (**301c**) (40 мг, 0,082 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (20,66 мг, 0,492 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-((5-(3-(аминометил)фенил)бензофуран-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойную кислоту (**301d**) (8 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,37 (с,

1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,68 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); МС (ИЭР+): 432,10 (M+1); (ИЭР-): 430,10 (M-1).

Схема 302



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**302l**)

Стадия-1: Получение 1-бром-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-фтор-5-метилбензола (**302b**)

Соединение **302b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 2-бром-5-фтор-4-метилфенола (**302a**) (16,4 г, 80 ммоль; CAS # 1268511-85-8) в ДМФА (60 мл), используя карбонат калия (22,11 г, 160 ммоль), 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (**232b**) (23,65 г, 120 ммоль) и нагревая при 120°C в герметично закрытом сосуде в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (220 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-20%] 1-бром-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-фтор-5-метилбензол (**302b**) (25,5 г, выход 99%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,01 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,76-3,44 (м, 4H), 2,15 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,19-1,09 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,19; МС (ИЭР+): 321,10 (M+1).

Стадия-2: Получение 7-бром-4-фтор-5-метилбензофурана (**302c**)

Соединение **302c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 123, из 1-бром-2-(2,2-диэтоксиэтокси)-4-фтор-5-метилбензола (**302b**) (25,5 г, 79 ммоль) в хлорбензоле (50 мл), используя полифосфорную кислоту (PPA) (26 г, 79 ммоль) в хлорбензоле (500 мл) и нагревая при 80°C в течение 90 мин, а затем при 120°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-20%] 7-бром-4-фтор-5-метилбензофуран (**302c**) (6,7 г, выход 37%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,32 (д, J=2,3 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -124,69.

Стадия-3: Получение 7-бром-5-(бромметил)-4-фторбензофурана (**302d**)

Соединение **302d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 7-бром-4-фтор-5-метилбензофурана (**302c**) (6,7 г, 29,3 ммоль) в тетрахлориде углерода (100 мл), используя NBS (5,21 г, 29,3 ммоль), бензоилперкосид (1,063 г, 4,39 ммоль) и при перемешивании с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 7-бром-5-(бромметил)-4-фторбензофурана (**302d**) (9,01 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое для следующей стадии;

Стадия-4: Получение 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбальдегида (**302e**)

К раствору этоксида натрия (10,42 г, 32,1 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли 2-нитропропан (2,89 мл, 32,1 ммоль) с последующим добавлением 7-бром-5-(бромметил)-4-фторбензофурана (**302d**) (9,0 г, 29,2 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (120 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-30%] с получением 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбальдегида (**302e**) (2,62 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,3 Гц, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -125,87.

Стадия-5: Получение 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанола (**302f**)

Соединение **302f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-7 Схемы 3, из 7-бром-4-фторбензофуран-5-карбальдегида (**302e**) (2 г, 8,23 ммоль) в ТГФ (45 мл), используя метилмагнийхлорид (2,88 мл, 8,64 ммоль; 3 М в ТГФ) и перемешивая при 0°C в течение 45 мин. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанол (**302f**) (1,77 г, выход 83%) в виде бесцветного масла, которое при стоянии затвердевало с образованием белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,48 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,09 (п, J=6,2 Гц, 1H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -127,24.

Стадия-6: Получение 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанона (**302g**)

Соединение **302g** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1

Схемы 141, из 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанола (**302f**) (1,77 г, 6,83 ммоль) в ДХМ (60 мл), используя периодинан Десса-Мартина (DMP, 4,58 г, 10,25 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанон (**302g**) (1,69 г, выход 96%) в виде белых игл; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,65 (д, J=4,6 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,22.

Стадия-7: Получение 5-бром-1,3-диметил-1H-фуро[2,3-g]индазола (**302h**)

Раствор 1-(7-бром-4-фторбензофуран-5-ил)этанона (**302g**) (150 мг, 0,584 ммоль) в метилгидразине (2 мл, 0,584 ммоль) нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, а полученное твердое вещество собирали фильтрованием, чтобы получить при сушке 5-бром-1,3-диметил-1H-фуро[2,3-g]индазол (**302h**) (148 мг, выход 96%) в виде розового твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 2,49 (с, 3H); МС (ИЭР+): 265,0 и 267,0 (M+1).

Стадия-8: Получение 5-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазола (**302i**)

Соединение **302i** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 58, из 5-бром-1,3-диметил-1H-фуро[2,3-g]индазола (**302h**) (146 мг, 0,551 ммоль) в тетрахлориде углерода (8 мл), используя NBS (118 мг, 0,661 ммоль), бензоилперкосид (20,01 мг, 0,083 ммоль) и при перемешивании с обратным холодильником в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] 5-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол (**302i**) (109 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,25 (с, 3H).

Стадия-9: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**302j**)

Соединение **302j** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 5-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазола (**302i**) (107 мг, 0,311 ммоль) в ацетоне (6 мл), используя *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**3g**) (97 мг, 0,467 ммоль), карбонат калия (86 мг, 0,622 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 72 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-60%] *трет*-бутил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**302j**) (98 мг, выход 67%) в виде бесцветного масла, которое медленно затвердевало при стоянии до белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 1,17 (с, 9H); МС (ИЭР+) 471,1, 473,0 (M+1).

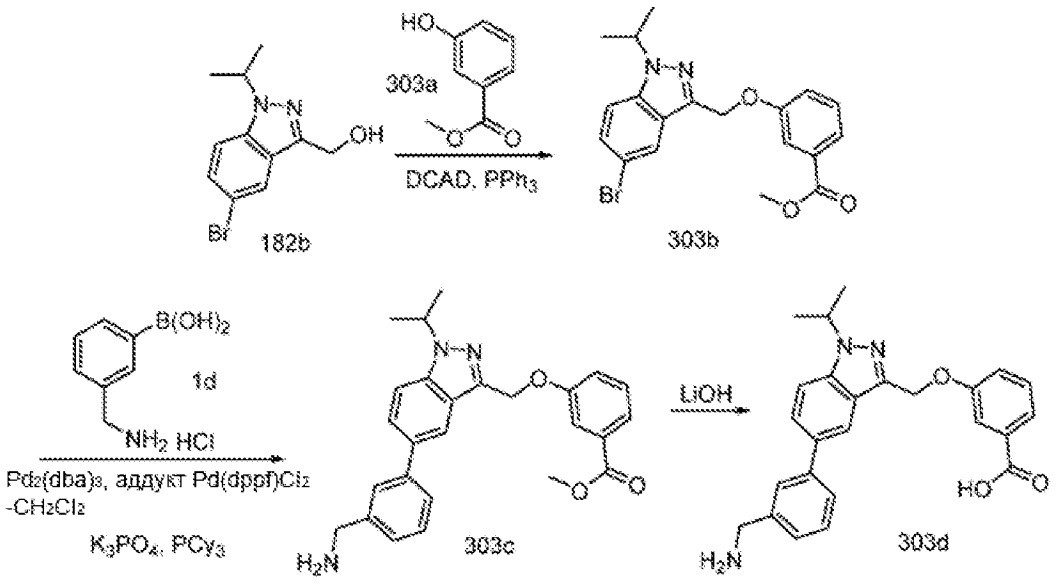
Стадия-10: Получение *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**302k**)

Соединение **302k** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из *трет*-бутил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**302j**) (98 мг, 0,208 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (9 мл, соотношение 2:1), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (97 мг, 0,520 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,208 мл, 0,832 ммоль), трициклогексилфосфин (23,32 мг, 0,083 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**302k**) (64 мг, выход 62%) в виде желтой пены; МС (ИЭР+): 498,2 (M+1).

Стадия-11: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**302l**)

Соединение **302l** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-9 Схемы 3, из *трет*-бутил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**302k**) (64 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя ТФУ (0,4 мл, 5,19 ммоль) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-метил-1H-фуро[2,3-g]индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**302l**) (37 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,30 (с, 3H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 442,2 (M+1); (ИЭР-): 440,1 (M-1); Анализ рассчитывали для: $C_{26}H_{23}N_3O_4$,1,65HCl,2,2 H_2O: C, 57,69; H, 5,41; N, 7,76; Cl, 10,81; найдено: C, 57,74; H, 5,24; N, 8,01; Cl, 10,98.

Схема 303



Получение 3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)бензойной кислоты (**303d**)

Стадия-1: Получение метил-3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**303b**)

Соединение **303b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (300 мг, 1,115 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (351 мг, 1,338 ммоль), метил-3-гидроксибензоат (**303a**) (204 мг, 1,338 ммоль; CAS # 19438-10-9), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 491 мг, 1,338 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-80%] метил-3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоат (**303b**) (180 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 403,00 и 405,10 (M+1); 425,00 и 427,05 (M+Na); (ИЭР-): 401,15 (M-1).

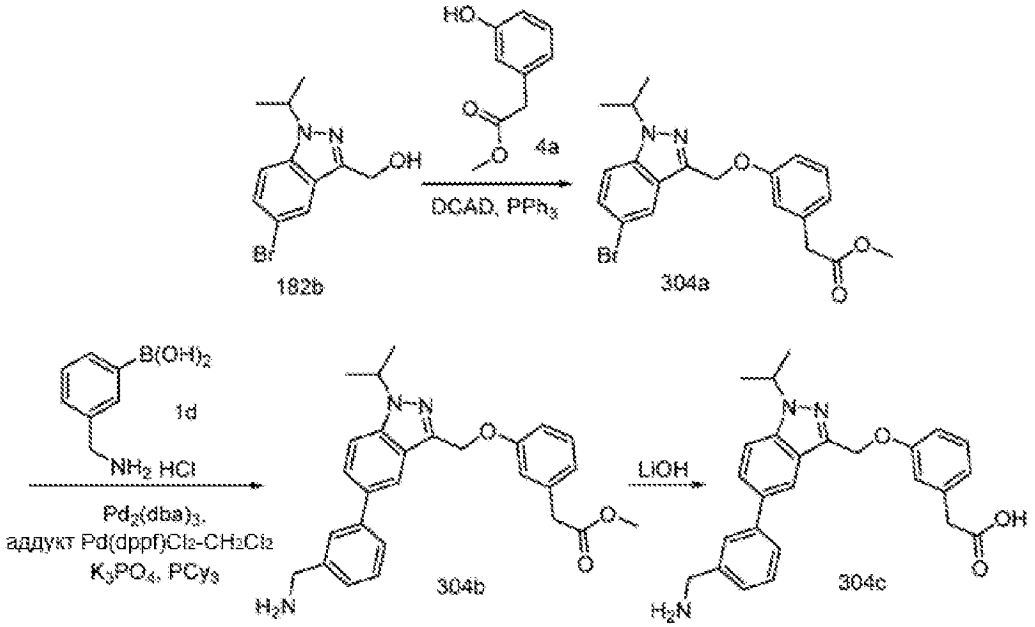
Стадия-2: Получение метил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**303c**)

Соединение **303c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из метил-3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**303b**) (180 мг, 0,446 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (167 мг, 0,893 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,893 мл, 1,785 ммоль), трициклогексилфосфин (25,03 мг, 0,089 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,9 мг, 0,045 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(36,5 мг, 0,045 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] метил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоат (**303c**) (150 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 430,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**303d**)

Соединение **303d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензоата (**303c**) (150 мг, 0,349 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (88 мг, 2,095 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)бензойной кислоты (**303d**) (50 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,00 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,12 (с, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,17-4,90 (м, 1H), 4,18-4,02 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); (ИЭР-): 414,20 (M-1).

Схема 304



Получение 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304c**)

Стадия-1: Получение метил-2-(3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304a**)

Соединение **304a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (300 мг, 1,115 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (351 мг, 1,338 ммоль), метил-2-(3-гидроксифенил)ацетат (**4a**) (204 мг, 1,338 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 491 мг, 1,338 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] метил-2-(3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**304a**) (120 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 417,10 и 419,10 (M+1); 439,10 и 441,05 (M+Na); (ИЭР-): 415,05 (M-1).

Стадия-2: Получение метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304b**)

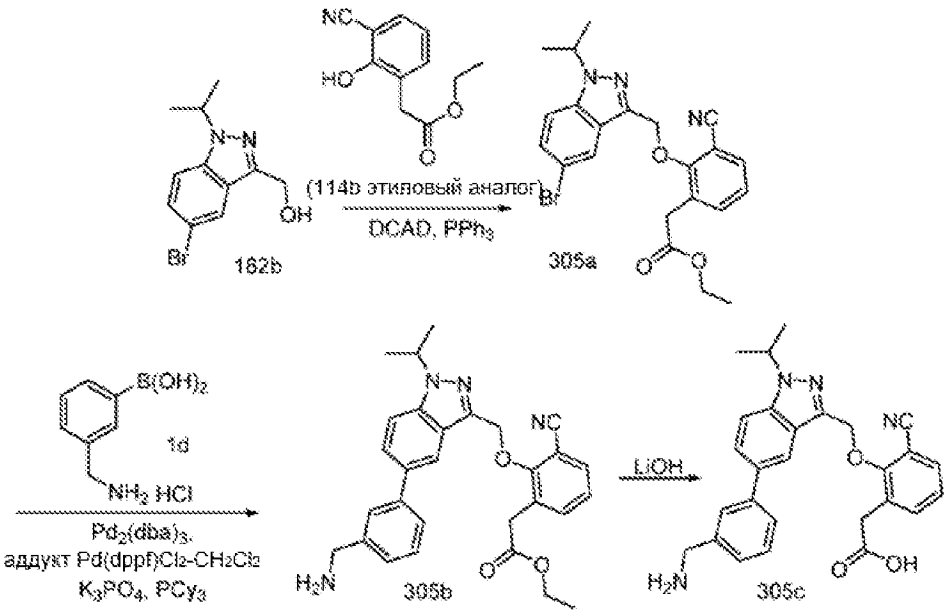
Соединение **304b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из метил-2-(3-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304a**) (120 мг, 0,288 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (108 мг, 0,575 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,575 мл, 1,150 ммоль), трициклогексилфосфин (16,13 мг, 0,058 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (26,3 мг, 0,029 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(23,48 мг, 0,029 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетат (**304b**) (100 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 444,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304c**)

Соединение **304c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304b**) (100 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (56,8 мг, 1,353 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°С в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(3-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304c**) (8 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,83-7,73 (м, 2Н), 7,73-7,59 (м, 2Н), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,26 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 7,14 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 6,87 (дд, J=8,1, 2,6 Гц, 1Н), 6,76 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,48 (с, 2Н), 5,09-4,94 (м, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 3,35 (с, 2Н), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 430,20 (М+1); (ИЭР-): 428,20 (М-1).

Схема 305



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**305c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**305a**)

Соединение **305a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (300 мг, 1,115 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (351 мг, 1,338 ммоль), этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетат ((**114b, этиловый аналог**) (204 мг, 1,338 ммоль), бис(4-

хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 491 мг, 1,338 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**305a**) (360 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 456,10 и 458,10 (M+1); 478,05 и 480,10 (M+Na); (ИЭР-): 454,05 и 456,05 (M-1).

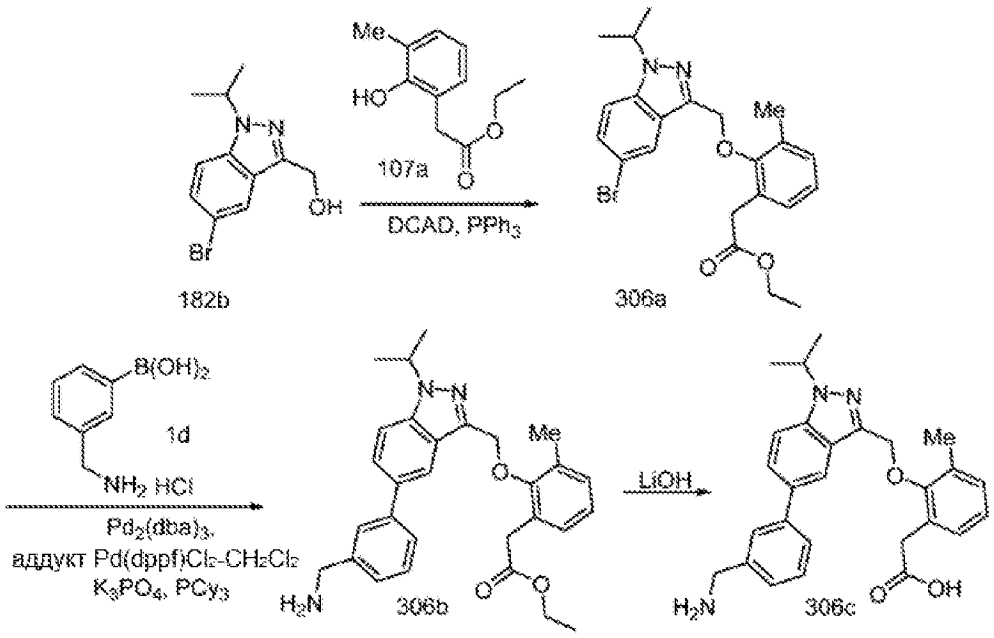
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**305b**)

Соединение **305b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**305a**) (160 мг, 0,351 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (131 мг, 0,701 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,701 мл, 1,402 ммоль), трициклогексилфосфин (19,66 мг, 0,070 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (32,1 мг, 0,035 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (28,6 мг, 0,035 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетат (**305b**) (50 мг, выход 30%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 483,25 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**305c**)

Соединение **305c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**305b**) (50 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (26,1 мг, 0,622 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при 50°C в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**305c**) (22 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,81-7,68 (м, 3H), 7,63 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,29 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,03 (г, J=6,6 Гц, 1H), 4,14-4,05 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 455,20 (M+1); МС (ИЭР-): 453,20 (M-1).

Схема 306



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**306c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**306a**)

Соединение **306a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (300 мг, 1,115 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (351 мг, 1,338 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетат (**107a**) (238 мг, 1,226 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 491 мг, 1,338 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-80%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**306a**) (110 мг, 0,247 ммоль, выход 22,16%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 445,10 и 447,10 (M+1); 467,10 и 469,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**306b**)

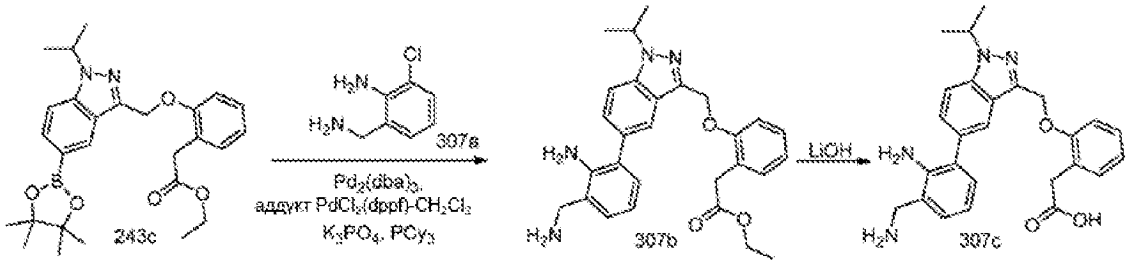
Соединение **306b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**306a**) (110 мг, 0,247 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (93 мг, 0,494 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,494 мл, 0,988 ммоль), трициклогексилфосфин (13,85 мг, 0,049 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,62 мг, 0,025 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (20,17 мг, 0,025 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)-3-метилфенил)ацетат (**306b**) (60 мг, 0,127 ммоль, выход 51,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**306c**)

Соединение **306c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**306b**) (60 мг, 0,127 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (32,0 мг, 0,763 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**306c**) (30 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 8,20-7,89 (м, 1Н), 7,89-7,80 (м, 2Н), 7,80-7,65 (м, 2Н), 7,58-7,42 (м, 2Н), 7,20-7,05 (м, 2Н), 7,05-6,91 (м, 1Н), 5,19 (д, J=3,8 Гц, 2Н), 5,11-4,94 (м, 1Н), 4,15-4,07 (м, 2Н), 3,62 (с, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,54-1,46 (м, 6Н).; МС (ИЭР+): 444,20 (М+1); (ИЭР-): 442,20 (М-1).

Схема 307



Получение 2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**)

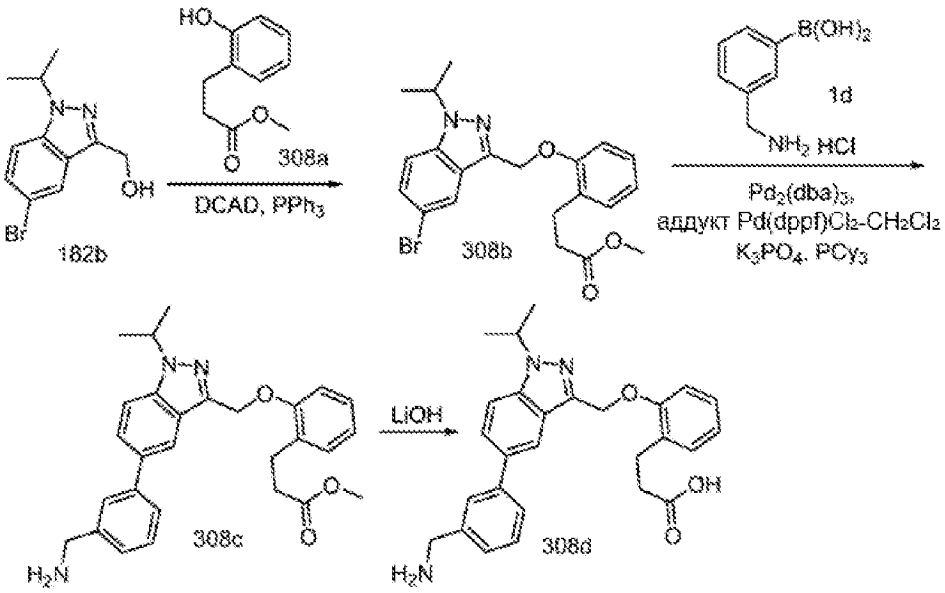
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307b**)

Соединение **307b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 2-(аминометил)-6-хлоранилин (**307a**) (98 мг, 0,627 ммоль; CAS # 1261497-89-5), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**307b**) (150 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 473,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**)

Соединение **307c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307b**) (150 мг, 0,317 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (80 мг, 1,904 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-амино-3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**) (26 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 3H), 7,18 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,97-6,83 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,12-4,96 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 445,20 (M+1); МС (ИЭР-): 443,10 (M-1).

Схема 308



Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**308d**)

Стадия-1: Получение метил-3-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**308b**)

Соединение **308b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (300 мг, 1,115 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя трифенилфосфин (241 мг, 1,338 ммоль), метил-3-(2-гидроксифенил)пропаноат (**308a**) (238 мг, 1,226 ммоль; CAS # 20349-89-7), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 491 мг, 1,338 ммоль) в ДХМ (5 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 60 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в

гексане от 0-80%] метил-3-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноат (**308b**) (300 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 431,10 и 433,10 (M+1); (ИЭР-): 429,10 и 431,10 (M-1).

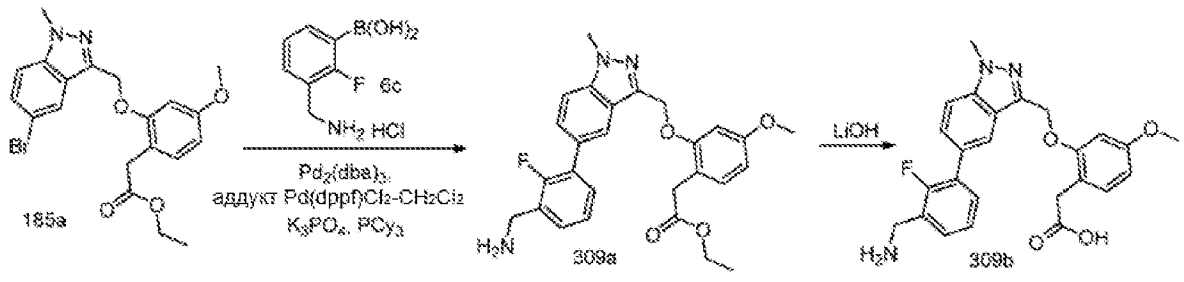
Стадия-2: Получение метил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**308c**)

Соединение **308c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из метил-3-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**308b**) (300 мг, 0,696 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (261 мг, 1,391 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,391 мл, 2,78 ммоль), трициклогексилфосфин (39,0 мг, 0,139 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63,7 мг, 0,070 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(56,8 мг, 0,070 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] метил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноат (**308c**) (100 мг, 0,219 ммоль, выход 31,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 458,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**308d**)

Соединение **308d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**308c**) (100 мг, 0,219 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (55 мг, 1,311 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 3-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**308d**) (30 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,15 (д, J=19,5, 1,5 Гц, 1H), 7,97-7,66 (м, 4H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,31-6,96 (м, 3H), 6,93-6,77 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,04 (гепт., J=6,4 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,84-2,68 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 6H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); МС (ИЭР-): 442,20 (M-1).

Схема 309



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-

ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**309b**)

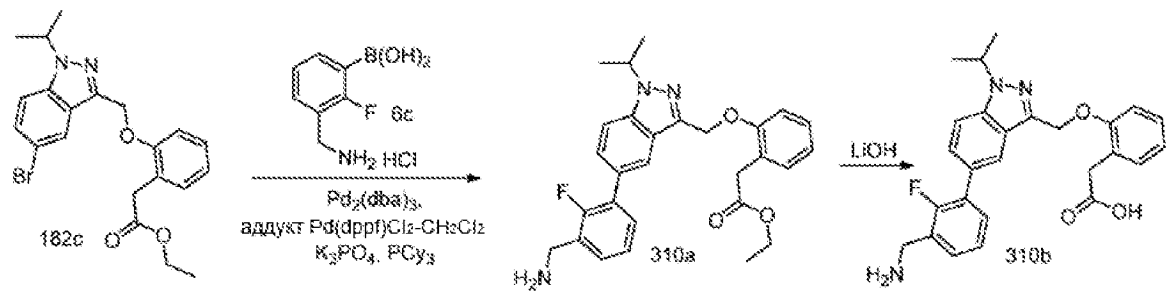
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**309a**)

Соединение **309a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185a**) (200 мг, 0,462 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)-2-фторфенилбороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (190 мг, 0,923 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,923 мл, 1,846 ммоль), трициклогексилфосфин (25,9 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,3 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(37,7 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**309a**) (150 мг, выход 68%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 478,20 (M+1); (ИЭР-): 476,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**309b**)

Соединение **309b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**309a**) (150 мг, 0,314 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (79 мг, 1,885 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**309b**) (65 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,56 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,19-4,11 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,32; МС (ИЭР+): 450,20 (M+1); (ИЭР-): 448,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{24}FN_3O_4$.HCl,0,5H_2O: C, 60,67; H, 5,30; Cl, 7,16; N, 8,49; найдено: C, 60,74; H, 5,34; Cl, 6,99; N, 8,52.

Схема 310



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310b**)

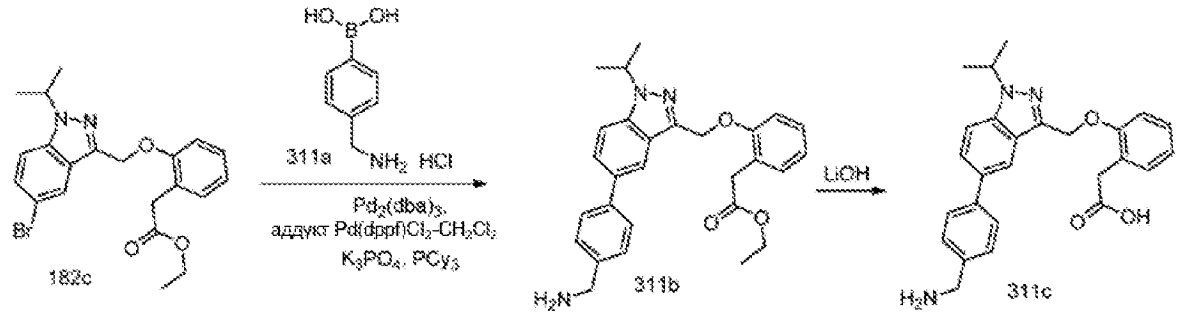
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**310a**)

Соединение **310a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (200 мг, 0,464 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-(аминометил)-2-фторфенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**6c**) (191 мг, 0,927 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 1,855 ммоль), трициклогексилфосфин (26,0 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,5 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(37,9 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**310a**) (130 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,87 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=7,4, 3,6 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3,7 Гц, 2H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,04 (п, J=6,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,65 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 476,20 (M+1); (ИЭР-): 474,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310b**)

Соединение **310b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**310a**) (120 мг, 0,256 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (64,3 мг, 1,533 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310b**) (45 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,48 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,97 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,16-4,92 (м, 1H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -122,44; МС (ИЭР+): 448,20 (M+1); (ИЭР-): 446,20 (M-1).

Схема 311



Получение 2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311c**)

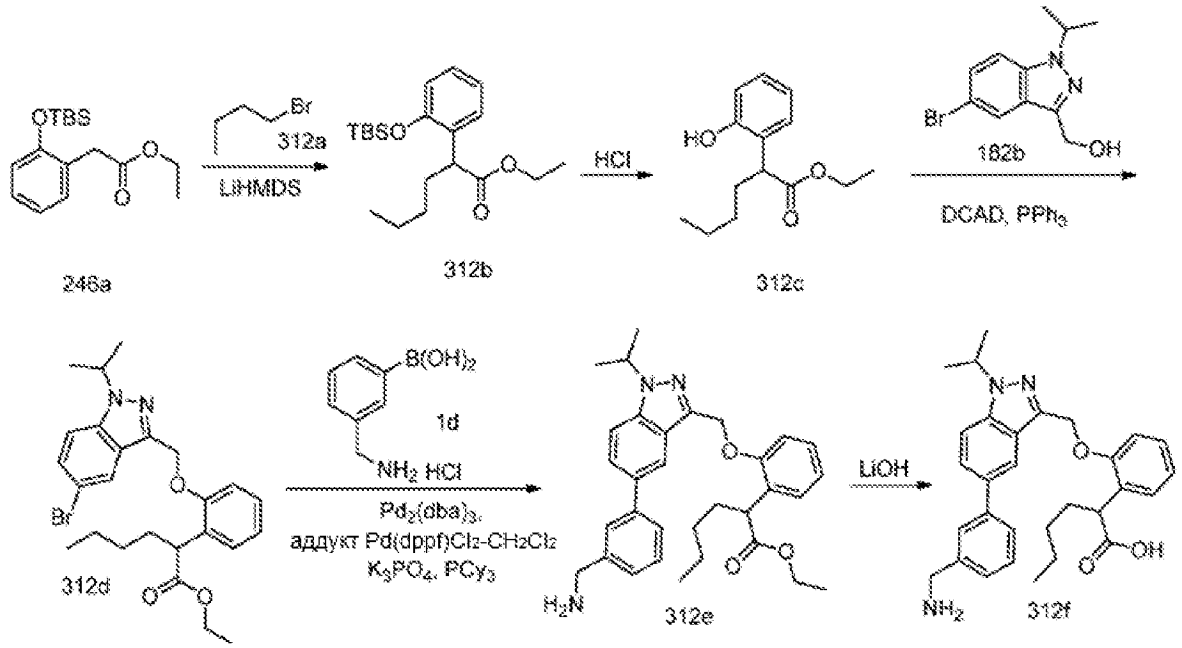
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**311b**)

Соединение **311b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (200 мг, 0,464 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**311a**) (174 мг, 0,927 ммоль; CAS # 75705-21-4), 2 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 1,855 ммоль), трициклогексилфосфин (26,0 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,5 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(37,9 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**311b**) (110 мг, выход 52%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,96 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (г, J=4,3 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,12-4,89 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,68 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,78 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 458,20 (M+1); (ИЭР-): 456,30 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311c**)

Соединение **311c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**311b**) (110 мг, 0,240 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (60,5 мг, 1,442 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(4-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311c**) (65 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,40 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,07 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11-4,94 (м, J=6,4 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 430,20 (M+1); (ИЭР-): 428,20 (M-1).

Схема 312



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексановой кислоты (**312f**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)гексаноата (**312b**)

Соединение **312b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 171, из этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**246a**) (5 г, 16,98 ммоль) в ТГФ (50 мл), используя LiHMDS (1N в ТГФ, 18,68 мл, 18,68 ммоль), 1-бромбутан (**312a**) (2,56 г, 18,68 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивая при -78°C в течение 1 ч и при 0°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)гексаноат (**312b**) (2,69 г, выход 45%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,07-6,94 (м, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 6,76-6,65 (м, 1H), 6,65-6,55 (м, 1H), 3,92-3,64 (м, 3H), 1,77-1,61 (м, 1H), 1,49-1,31 (м, 1H), 1,16-0,90 (м, 4H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,70 (с, 9H), 0,58 (т, J=7,0 Гц, 3H), -0,15 (с, 6H); МС (ИЭР+): 351,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-гидроксифенил)гексаноата (**312c**)

Соединение **312c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из этил-2-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)фенил)гексаноата (**312b**) (2,3 г, 4,20 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя HCl (водная 4 N, 5 мл) и перемешивая реакционную смесь при комн. темп. в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-гидроксифенил)гексаноат (**312c**) (2,1 г, выход 52%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,54 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,86-6,73 (м, 2H), 4,15-3,99 (м, 2H), 3,92 (т, J=7,5 Гц, 1H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,39-1,19 (м, 4H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,88-0,81 (м, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноата (**312d**)

Соединение **312d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (500 мг, 1,858 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)гексаноат (**312c**) (483 мг, 2,044 ммоль), трифенилфосфин (536 мг, 2,044 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (750 мг, 2,044 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноат (**312d**) (250 мг, выход 28%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 487,2 (M+1).

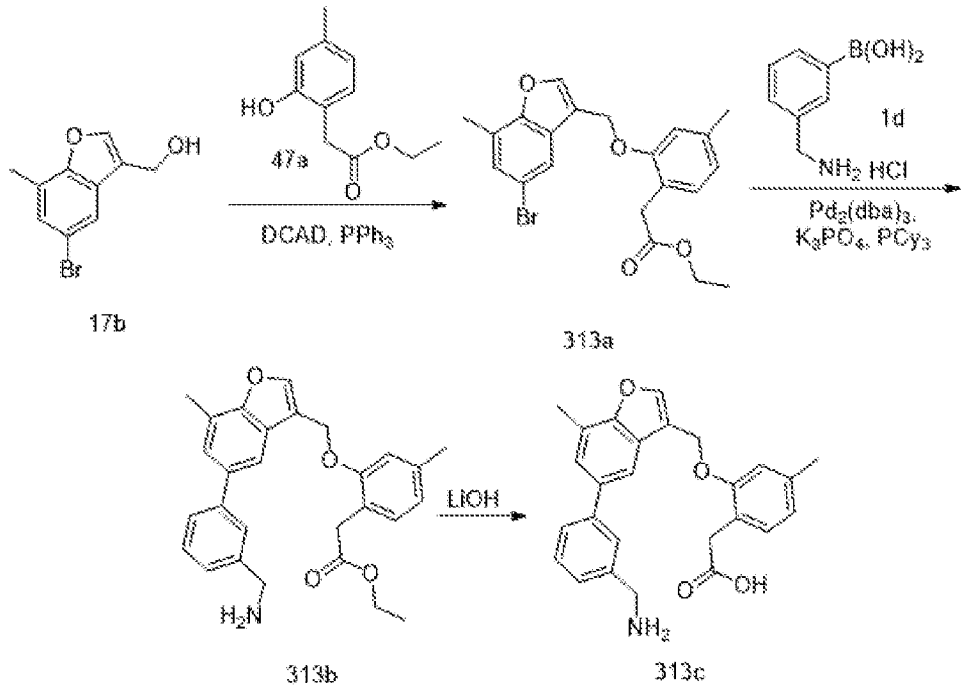
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноата (**312e**)

Соединение **312e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноата (**312d**) (250 мг, 0,513 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (192 мг, 1,026 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,513 мл, 2,052 ммоль), трициклогексилфосфин (43,1 мг, 0,154 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (47,0 мг, 0,051 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (41,9 мг, 0,051 ммоль) и нагревая при 110°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноат (**312e**) (104 мг, выход 40%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 514,3 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексановой кислоты (**312f**)

Соединение **312f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексаноата (**312e**) (104 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (64,6 мг, 1,539 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)гексановой кислоты (**312f**) (55 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,45 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,36-7,17 (м, 3H), 6,95 (тд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,55-5,37 (м, 2H), 5,13-4,93 (м, 1H), 4,09 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,89 (т, J=7,5 Гц, 1H), 1,87-1,68 (м, 1H), 1,52 (дд, J=6,6, 3,8 Гц, 7H), 1,10-0,81 (м, 4H), 0,66-0,43 (м, 3H); МС (ИЭР+): 486,2 (M+1); (ИЭР-): 484,3 (M-1).

Схема 313



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**313c**)

Стадия-1, Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**313a**)

Соединение **313a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**17b**) (240 мг, 0,996 ммоль) в ДХМ (8 мл), используя трифенилфосфин (300 мг, 1,145 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (213 мг, 1,095 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 420 мг, 1,145 ммоль) в ДХМ (4 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-25%] этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**313a**) (300 мг, выход 72%) в виде бесцветной смолы; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,86-6,75 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,00 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 439,0/441,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**313b**)

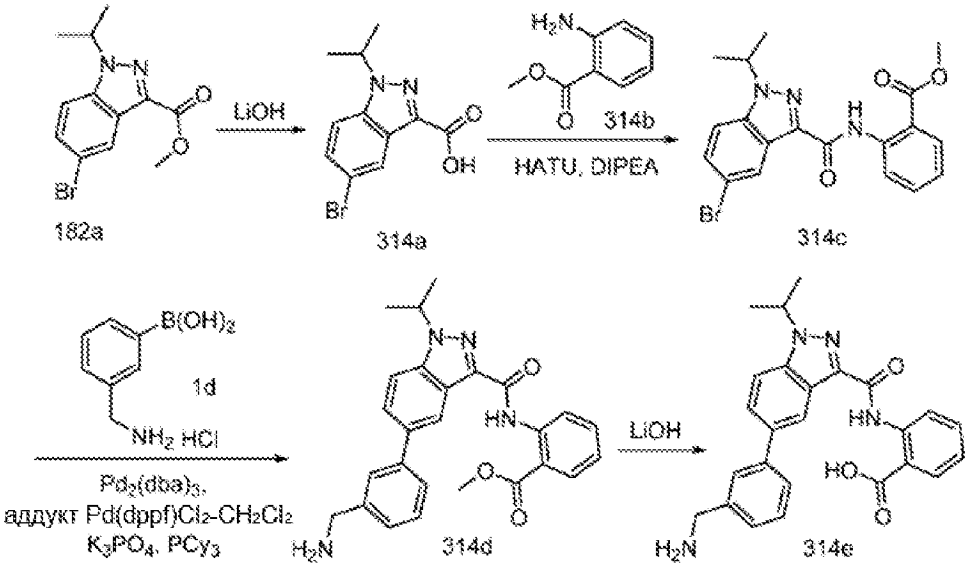
Соединение **313b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**313a**) (260 мг, 0,623 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (146 мг, 0,779 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,623 мл, 2,492 ммоль), трициклогексилфосфин (52,4 мг, 0,187 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (86 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после

обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**313b**) (145 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 444,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**313c**)

Соединение **313c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**313b**) (95 мг, 0,208 ммоль) в ТГФ (2 мл) и ацетонитриле (1 мл), используя раствор моногидрата гидроксида лития, (водный 1N, 0,947 мл, 0,947 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 25 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**313c**) (75 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,36 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,57-7,39 (м, 3H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). МС (ИЭР+): 416,2 (M+1); (ИЭР-): 414,1 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{26}H_{25}NO_4$,0,5H_2O.HCl: C, 67,75; H, 5,90; Cl, 7,69; N, 3,04; найдено: C, 68,08; H, 5,79; Cl, 7,78; N, 3,16.

Схема 314



Получение 2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**314e**)

Стадия-1: Получение 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**314a**)

Соединение **314a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**) (1,4 г, 4,71

ммоль) в MeOH/ТГФ (5 мл каждый), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,593 г, 14,13 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновую кислоту (**314a**) (1,2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,32 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,05 (гепт., J=6,5 Гц, 1H), 1,48 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 283,00 и 285,00 (M+1).

Стадия-2: Получение метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**314c**)

Соединение **314c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 10, из 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**314a**) (500 мг, 1,766 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя метил-2-аминобензоат (**314b**) (0,251 мл, 1,943 ммоль; CAS # 134-20-3), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA, 1,230 мл, 7,06 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилищоурония гексафторфосфат(V) (HATU, 1007 мг, 2,65 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-100%] метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоат (**314c**) (600 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,27 (с, 1H), 8,82 (дд, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 2H), 7,23 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,18 (п, J=6,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,00 и 418,00 (M+1).

Стадия-3: Получение метил-2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**314d**)

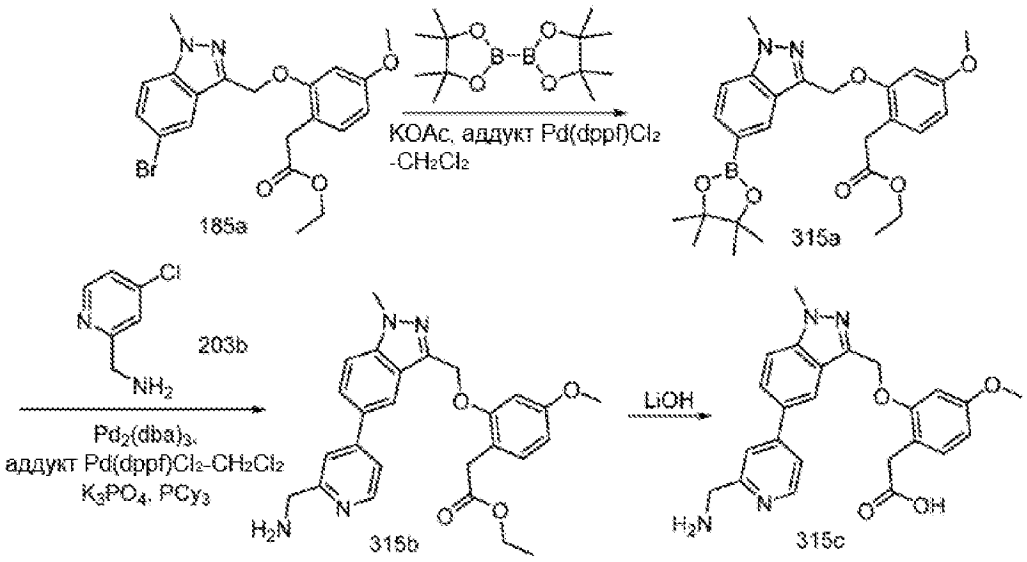
Соединение **314d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**314c**) (43,2 мг, 0,53 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (198 мг, 1,057 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,057 мл, 2,114 ммоль), трициклогексилфосфин (29,6 мг, 0,106 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (48,4 мг, 0,053 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(43,2 мг, 0,053 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] метил-2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоат (**314d**) (150 мг, выход 64%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,31 (с, 1H), 8,93-8,82 (м, 1H), 8,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13-7,96 (м, 2H), 7,83 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,56 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 5,31-5,11 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 1,63 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 443,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

карбоксамидо)бензойной кислоты (**314e**)

Соединение **314e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из метил-2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**314d**) (150 мг, 0,339 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (85 мг, 2,034 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(5-(3-(аминометил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**314e**) (75 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,82 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,81 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,90 (дд, J=8,5, 1,1 Гц, 1H), 8,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,47-8,33 (м, 3H, D_2O обменивающийся), 8,08 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (дт, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=8,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,25-7,13 (м, 1H), 5,34-5,05 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 1,61 (д, J=6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 429,20 (M+1); (ИЭР-): 427,20 (M-1).

Схема 315



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**315c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**315a**)

Соединение **315a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**185a**) (2 г, 4,62 ммоль) в безводном диоксане (40 мл), используя BisPin (2,344 г, 9,23 ммоль), ацетат калия (1,133 г, 11,54 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,226 г, 0,277 ммоль) и перемешивая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**315a**) (1,7 г, выход 77%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,72-7,57 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 1,30 (с, 12H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,30 (M+1).

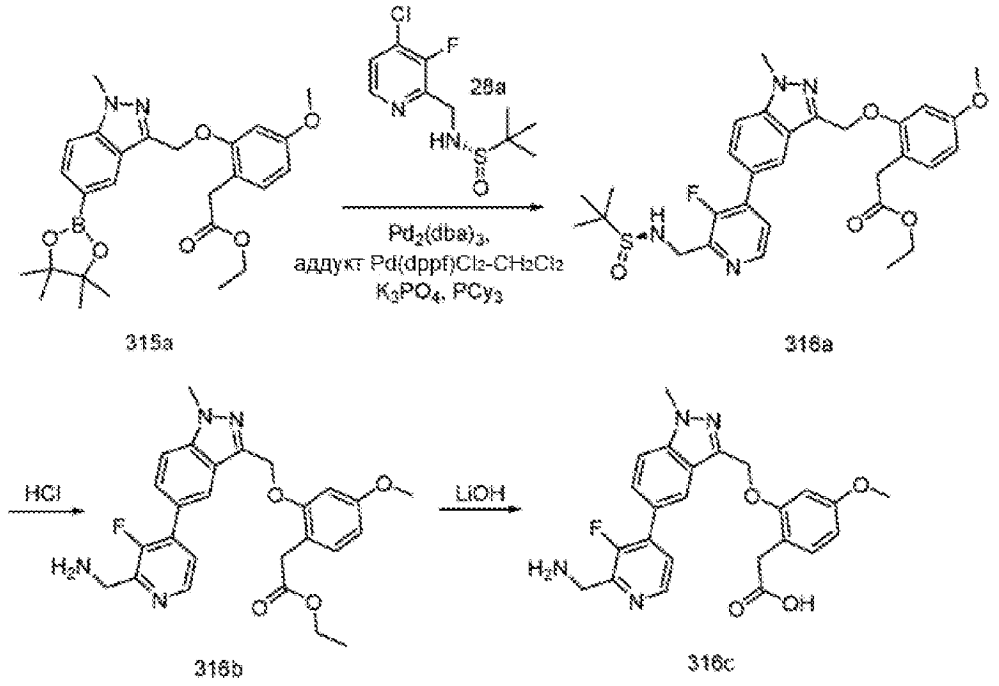
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**315b**)

Соединение **315b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**315a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (4-хлорпиридин-2-ил)метанамин (**203b**) (178 мг, 1,249 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,249 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (35,0 мг, 0,125 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,2 мг, 0,062 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (51 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**315b**) (200 мг, выход 70%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 461,25 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**315c**)

Соединение **315c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**315b**) (200 мг, 0,434 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (109 мг, 2,61 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**315c**) (70 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,64 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,37 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,97 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,86 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,43 (с, 2H); МС (ИЭР+): 433,20 (M+1); (ИЭР-): 431,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{24}N_4O_4$,2,25HCl,1,25H_2O: C, 53,68; H, 5,40; Cl, 14,85; N, 10,43; найдено: C, 53,87; H, 5,29; Cl, 14,75; N, 10,72.

Схема 316



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**316c**)

Стадия-1: Получение (+)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**316a**)

Соединение **316a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**315a**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя (+)-N-((4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (**28a**) (331 мг, 1,249 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,249 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (35,0 мг, 0,125 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,2 мг, 0,062 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(51 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-70%] (+)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**316a**) (250 мг, выход 69%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 583,20 (M+1); (ИЭР-): 581,00 (M-1); Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(+) 21,62 [CH_3OH, 0,555].

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**316b**)

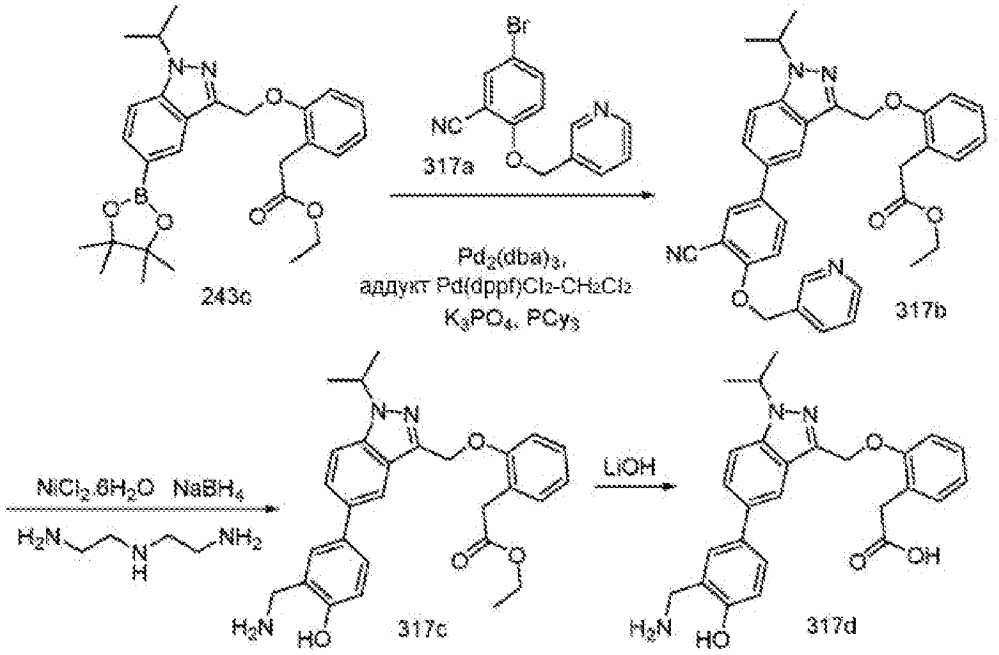
Соединение **316b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 7, из (+)-этил-2-(2-((5-(2-((1,1-диметилэтилсульфинамидо)метил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**316a**) (250 мг, 0,429 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя HCl (4M в 1,4-диоксане) (0,215 мл, 0,858 ммоль) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-

(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**316b**) (205 мг, выход 100%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 479,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**316c**)

Соединение **316c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**316b**) (200 мг, 0,418 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (105 мг, 2,508 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**316c**) (80 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,53 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,37-4,30 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d_6) δ -132,82; МС (ИЭР+): 451,20 (M+1); МС (ИЭР-): 449,10 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{24}H_{23}FN_4O_4$,1,1HCl,1,75H_2O: C, 55,21; H, 5,33; Cl, 7,47; N, 10,73; найдено: C, 55,39; H, 5,02; Cl, 7,60; N, 10,75.

Схема 317



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**317d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-4-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**317b**)

Соединение **317b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 5-бром-2-(пиридин-3-илметокси)бензонитрил (**317a**) (181 мг, 0,627 ммоль; CAS # 1557149-05-9), 2 M раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-циано-4-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**317b**) (220 мг, 0,392 ммоль, выход 94%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 561,30 (M+1); (ИЭР-): 559,15 (M-1).

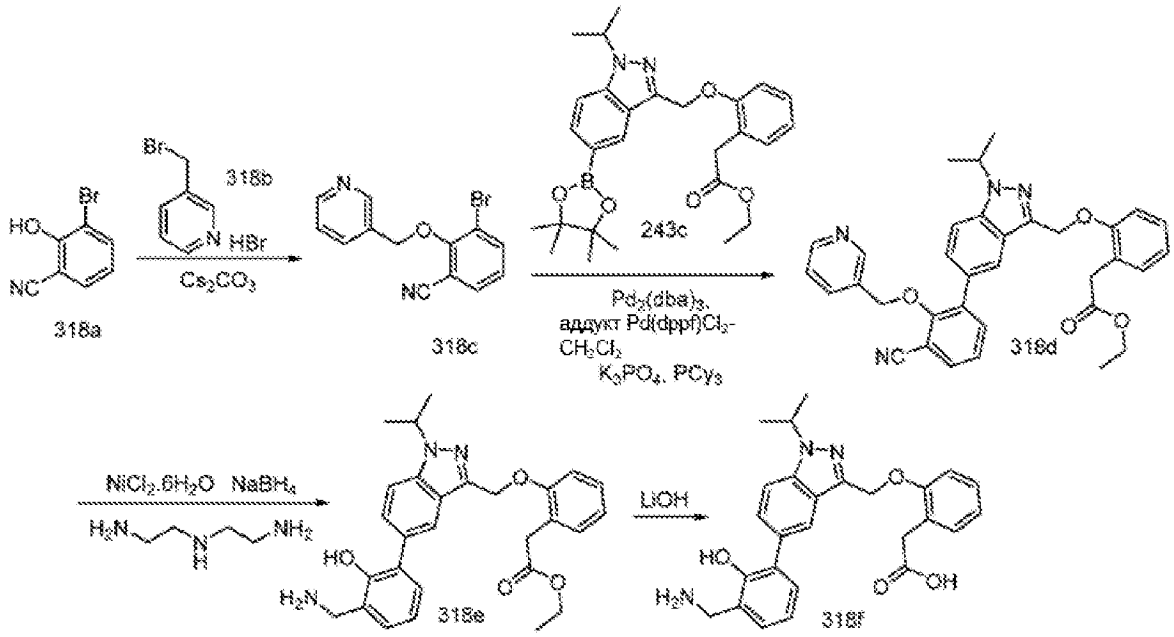
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**317c**)

Соединение **317c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-4-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**317b**) (200 мг, 0,357 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (42,4 мг, 0,178 ммоль), борогидрид натрия (60,7 мг, 1,605 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,077 мл, 0,713 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%)] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**317c**) (0,030 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 474,20 (M+1); (ИЭР-): 472,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**317d**)

Соединение **317d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**317c**) (30 мг, 0,063 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (15,95 мг, 0,38 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-4-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**317d**) (11 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,94 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,57 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,12-4,89 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 446,20 (M+1); (ИЭР-): 444,20 (M-1).

Схема 318



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**318f**)

Стадия-1: Получение 3-бром-2-(пиридин-3-илметокси)бензонитрила (**318c**)

Соединение **318c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из 3-бром-2-гидроксибензонитрила (**318a**) (1 г, 5,05 ммоль) в ДМФА (15 мл), используя 3-(бромметил)пиридина гидробромид (**318b**) (1,277 г, 5,05 ммоль), карбонат цезия (4,94 г, 15,15 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя гексаном в EtOAc от 0-80%] 3-бром-2-(пиридин-3-илметокси)бензонитрил (**318c**) (1,3 г, 4,50 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (дт, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,30 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H); МС (ИЭР+): 289,00 и 291,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**318d**)

Соединение **318d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 3-бром-2-(пиридин-3-илметокси)бензонитрил (**318c**) (181 мг, 0,627 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-циано-2-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**318d**) (200 мг,

выход 85%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 561,25 (М+1); (ИЭР-): 559,20 (М-1).

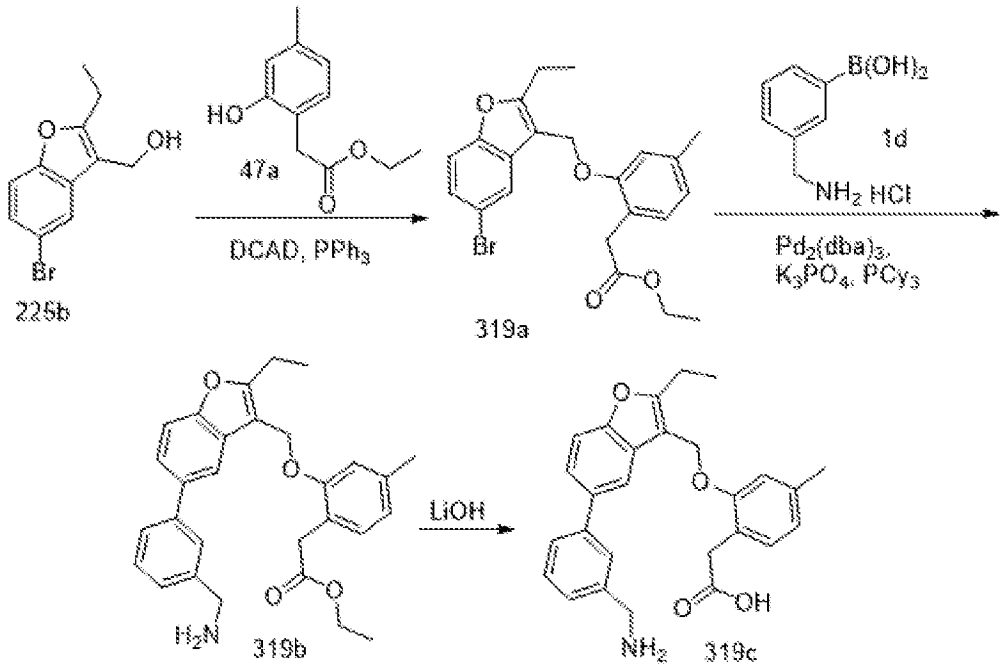
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**318e**)

Соединение **318e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-(пиридин-3-илметокси)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**318d**) (200 мг, 0,357 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (42,4 мг, 0,178 ммоль), борогидрид натрия (67,5 мг, 1,784 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,077 мл, 0,713 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%)] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**318e**) (60 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 474,20 (М+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**318f**)

Соединение **318f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**318e**) (60 мг, 0,127 ммоль) в ТГФ (2 мл) и МеОН (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (31,9 мг, 0,760 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [С18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**318f**) (11 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,01 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 8,10 (с, 3Н, D_2O обменивающийся), 7,85 (с, 1Н), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,56-7,47 (м, 1Н), 7,36-7,28 (м, 2Н), 7,28-7,21 (м, 2Н), 7,21-7,15 (м, 1Н), 7,01 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,95-6,84 (м, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 5,11-4,95 (м, 1Н), 4,11-4,02 (м, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 446,20 (М+1); (ИЭР-): 444,20 (М-1).

Схема 319



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**319c**)

Стадия-1, Получение этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**319a**)

Соединение **319a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 7, из (5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метанола (**225b**) (1 г, 3,92 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя трифенилфосфин (1,131 г, 4,31 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**47a**) (0,837 г, 4,31 ммоль), бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD, 1,583 г, 4,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 30 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**319a**) (860 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 431,05 (M+1).

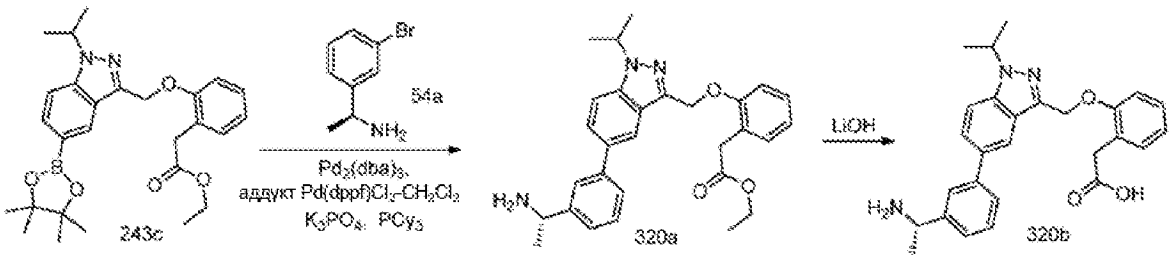
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**319b**)

Соединение **319b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**319a**) (850 мг, 1,971 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 3-(аминометил)фенилбороновой кислоты гидрохлорид (**1d**) (372 мг, 2,463 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (1,971 мл, 7,88 ммоль), трициклогексилфосфин (111 мг, 0,394 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (180 мг, 0,197 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**319b**) (100 мг, 0,219 ммоль, выход 11,09%) (ИЭР+): 458,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**319c**)

Соединение **319c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**319b**) (95 мг, 0,208 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (26,1 мг, 0,623 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] 2-(2-((5-(3-(аминометил)фенил)-2-этилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**319c**) (85 мг, 0,198 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 7,94 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,73 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,54-7,39 (м, 2H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,91 (к, J=7,5 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,20 (M+1); (ИЭР-): 428,20 (M-1).

Схема 320



Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**320b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**320a**)

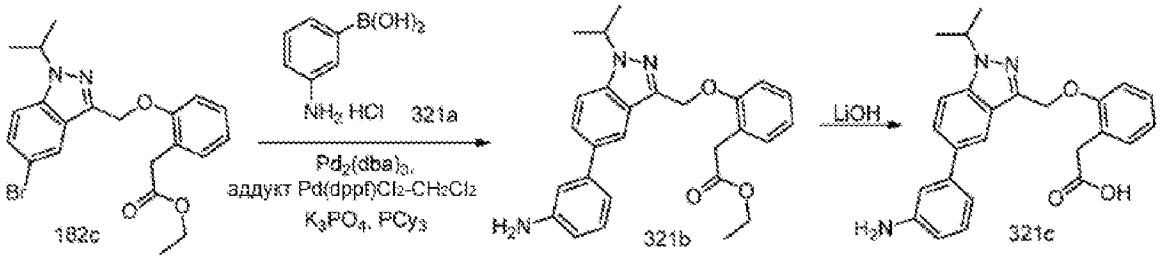
Соединение **320a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (S)-1-(3-бромфенил)этанамин (**54a**) (167 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**320a**) (110 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,30 (M+1).

Стадия-2:Получение (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**320b**)

Соединение **320b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**320a**) (110 мг, 0,233 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (58,7 мг, 1,4 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (S)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**320b**) (50 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,56-7,40 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 6,96-6,87 (м,1H), 5,45 (с, 2H), 5,14-4,90 (м, 1H), 4,56-4,36 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 444,30 (M+1); (ИЭР-): 442,20 (M-1); Оптическое вращение: $[a]_D$=(+) 3,158 [CH_3OH, 0,19].

Схема 321



Получение 2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**321c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**321b**)

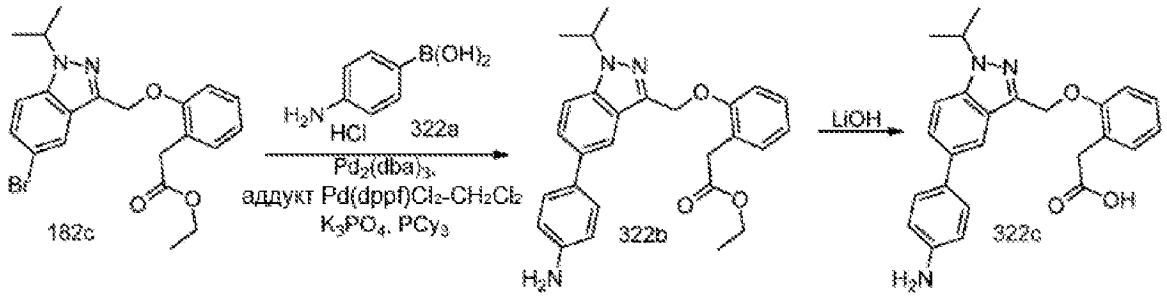
Соединение **321b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (200 мг, 0,464 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-аминофенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**321a**) (161 мг, 0,927 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 1,855 ммоль), трициклогексилфосфин (26,0 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,5 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(37,9 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**321b**) (100 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (к, J=4,4, 3,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,88 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,13 (с, 3H), 5,03 (дк, J=13,1, 6,6 Гц, 1H), 3,70 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); 466,20 (M+Na); (ИЭР-): 442,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**321c**)

Соединение **321c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**321b**) (100 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (56,8 мг, 1,353 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**321c**) (25 мг, выход 27%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,13-4,93 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); (ИЭР-): 414,20 (M-1).

Схема 322



Получение 2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**322c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**322b**)

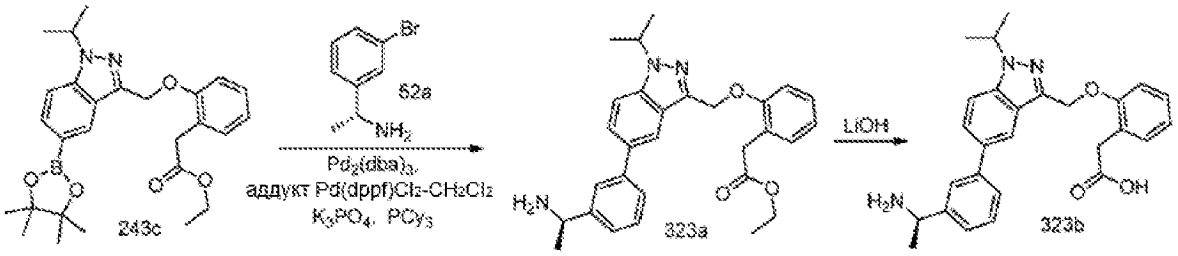
Соединение **322b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (200 мг, 0,464 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (4-аминофенил)бороновой кислоты гидрохлорид (**322a**) (161 мг, 0,927 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,927 мл, 1,855 ммоль), трициклогексилфосфин (3926,0 мг, 0,093 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,5 мг, 0,046 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2(37,9 мг, 0,046 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-70%] этил-2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**322b**) (100 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,80 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,99-6,85 (м, 1H), 6,69-6,56 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,97 (дк, J=12,6, 6,4 Гц, 1H), 3,71 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,49 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); 466,20 (M+Na); (ИЭР-): 442,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**322c**)

Соединение **322c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3

Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**322b**) (100 мг, 0,225 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (56,8 мг, 1,353 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(4-аминофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**322c**) (35 мг, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,76 (м, 3H), 7,71 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,15-4,89 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,20 (M+1); (ИЭР-): 414,10 (M-1).

Схема 323



Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**323b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**323a**)

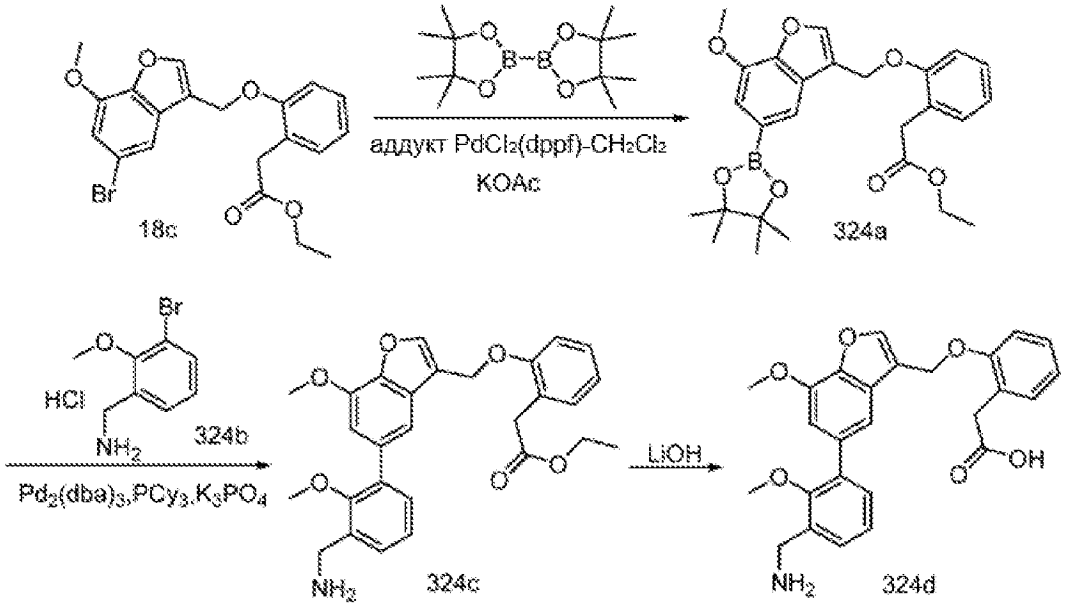
Соединение **323a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (R)-1-(3-бромфенил)этанамин (**52a**) (167 мг, 0,836 ммоль), 2 M раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-100%] (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**323a**) (160 мг, выход 81%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,30 (M+1); (ИЭР-): 470,20 (M-1); Оптическое вращение: $[a]_D$=(-) 1,18 [CH_3OH, 1,015].

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**323b**)

Соединение **323b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**323a**) (160 мг, 0,339 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (85 мг, 2,036 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая

при 50°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль (R)-2-(2-((5-(3-(1-аминоэтил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**323b**) (60 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,55 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,57-7,43 (м, 2H), 7,27 (дд, J=5,8, 1,8 Гц, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,03 (г, J=6,5 Гц, 1H), 4,63-4,23 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); (ИЭР-): 442,20 (M-1); Оптическое вращение: $[\alpha]_D$=(-) 1,905 [CH_3OH, 0,21].

Схема 324



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324a**)

Соединение **324a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**18c**) (700 мг, 1,670 ммоль) в безводном диоксане (60 мл), используя BisPin (848 мг, 3,34 ммоль), ацетат калия (492 мг, 5,01 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(205 мг, 0,250 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 14 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-30%] этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**324a**) (0,72 г, выход 92%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 489,2 (M+Na).

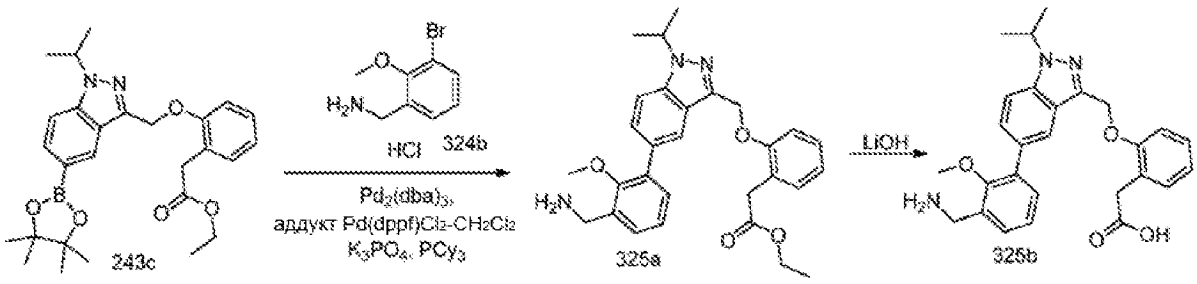
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324c**)

Соединение **324c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324a**) (0,24 г, 0,515 ммоль) в диоксане (18 мл), используя (3-бром-2-метоксифенил)метанамина гидрохлорид (**324b**) (0,195 г, 0,772 ммоль), 4 М раствор K_3PO_4 (0,515 мл, 2,059 ммоль), трициклогексилфосфин (0,043 г, 0,154 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,071 г, 0,077 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0-50%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**324c**) (166 мг, выход 68%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 476,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**)

Соединение **324d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324c**) (160 мг, 0,336 ммоль) в ТГФ (2 мл) и ацетонитриле (1 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (1,009 мл, 1,009 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при комн. темп. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**) (73 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,45 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,33-7,13 (м, 5H), 6,92 (тд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,37 (с, 3H); МС (ИЭР+): 448,1 (М+1); (ИЭР-): 446,1 (М-1).

Схема 325



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**325a**)

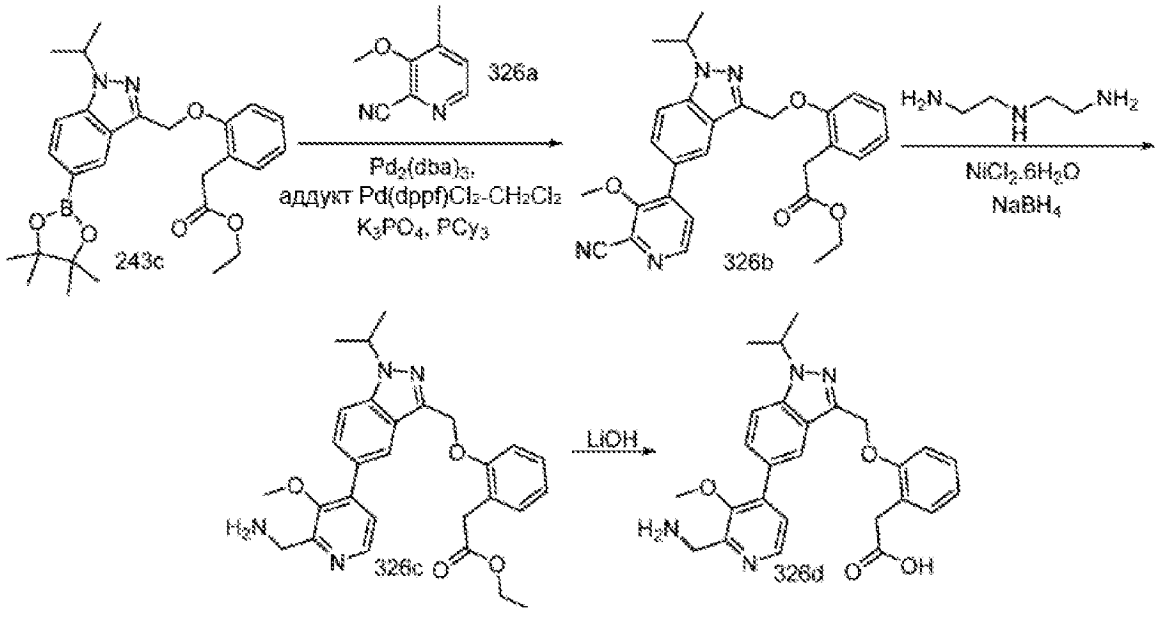
Соединение **325a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ

(2 мл), используя (3-бром-2-метоксифенил)метанамина гидрохлорид (**324b**) (211 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя ДХМ в DMA-80 от 0-100%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**325a**) (150 мг, выход 74%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,88 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,27 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,12-4,95 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6H), 0,86-0,75 (м, 3H); МС (ИЭР+): 488,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**)

Соединение **325b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**325a**) (150 мг, 0,308 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (77 мг, 1,846 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (30 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**) (55 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,32-7,23 (м, 3H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,11-4,95 (м, 1H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 460,20 (M+1); (ИЭР-): 458,20 (M-1).

Схема 326



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326b**)

Соединение **326b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (300 мг, 0,627 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**326a**) (196 мг, 0,753 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,254 мл, 2,508 ммоль), трициклогексилфосфин (35,2 мг, 0,125 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,4 мг, 0,063 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (51,2 мг, 0,063 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**326b**) (180 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,12-8,04 (м, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,84 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,99-6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,14-4,99 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326c**)

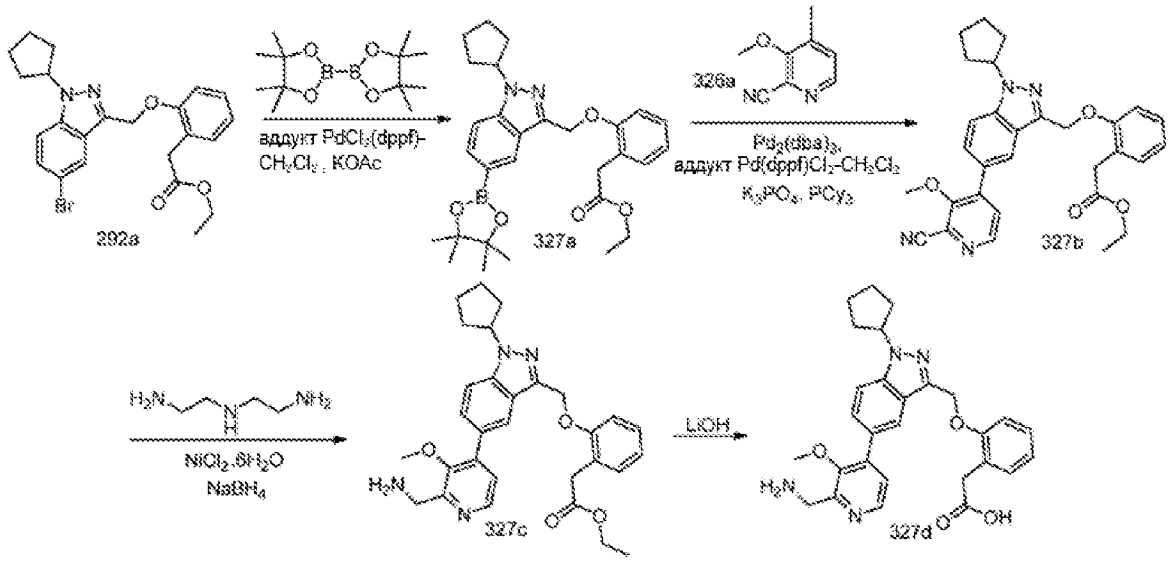
Соединение **326c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326b**) (180 мг, 0,371 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (22,07 мг, 0,093 ммоль), борогидрид натрия (42,2 мг, 1,114 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,080 мл, 0,743 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**326c**) (60 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,07-7,98 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74-7,65 (м, 1H), 7,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,95-6,85 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,11-4,97 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,67 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,56-3,50 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,78 (т, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 489,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**)

Соединение **326d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326c**) (60 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (30,9 мг, 0,737 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с

помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**) (25 мг, выход 44%) в виде светло- желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,42-8,29 (м, 3H, D_2O обменивающийся), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,14-4,98 (м, 1H), 4,34-4,24 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 461,20 (M+1); (ИЭР-): 459,20 (M-1).

Схема 327



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327a**)

Соединение **327a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**292a**) (650 мг, 1,421 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BisPin (722 мг, 2,84 ммоль), ацетат калия (349 мг, 3,55 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (69,6 мг, 0,085 ммоль) и перемешивая при 100°C в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**327a**) (580 мг, выход 81%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,74-7,60 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,25-5,05 (м, 1H), 3,86 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,29 (с, 12H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 505,30 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-

циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327b**)

Соединение **327b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327a**) (300 мг, 0,595 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**326a**) (186 мг, 0,714 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,189 мл, 2,379 ммоль), трициклогексилфосфин (33,4 мг, 0,119 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (54,5 мг, 0,059 ммоль)), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (48,6 мг, 0,059 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**327b**) (200 мг, выход 66%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,93-7,80 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,22-7,13 (м, 1H), 6,97-6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,31-5,16 (м, 1H), 3,69 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,81-1,60 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 511,20 (M+1); (ИЭР-): 509,05 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327c**)

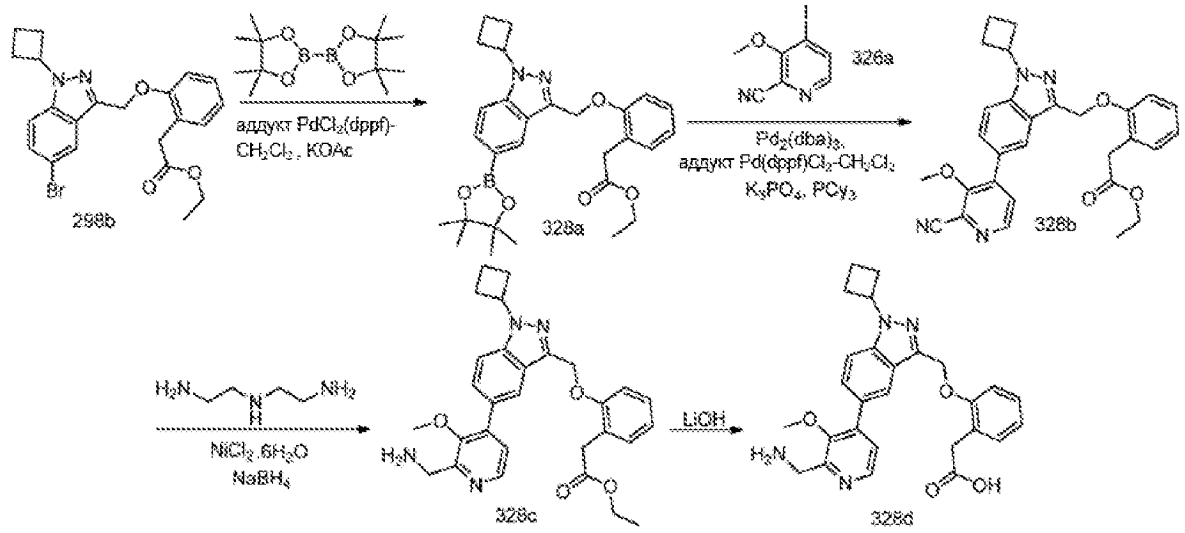
Соединение **327c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327b**) (200 мг, 0,392 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (23,28 мг, 0,098 ммоль), борогидрид натрия (44,5 мг, 1,175 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (81 мг, 0,783 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**327c**) (60 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,35 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,29-5,15 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,67 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,22-2,11 (м, 2H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 2H), 0,80 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 515,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**)

Соединение **327d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327c**) (60 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (29,4 мг, 0,7 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя

ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**) (28 мг, выход 49%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H, D2O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,56 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,30-7,23(м, 2H), 7,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,29-5,16 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,80-1,66 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 487,20 (M+1); (ИЭР-): 485,20 (M-1).

Схема 328



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328a**)

Соединение **328a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**) (800 мг, 1,805 ммоль) в безводном диоксане (15 мл), используя BisPin (916 мг, 3,61 ммоль), ацетат калия (443 мг, 4,51 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(88 мг, 0,108 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-40%] этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**328a**) (840 мг, выход 95%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,00-6,83 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,36-5,20 (м, 1H), 3,85 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,29 (с, 12H), 0,87 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 491,30 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328b**)

Соединение **328b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328a**) (500 мг, 1,020 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**326a**) (398 мг, 1,529 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (2,039 мл, 4,08 ммоль), трициклогексилфосфин (57,2 мг, 0,204 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (93 мг, 0,102 ммоль)), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (83 мг, 0,102 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**328b**) (350 мг, выход 69%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (д, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,43-5,27 (м, 1H), 3,68 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,77-2,58 (м, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); (ИЭР-): 495,05 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328c**)

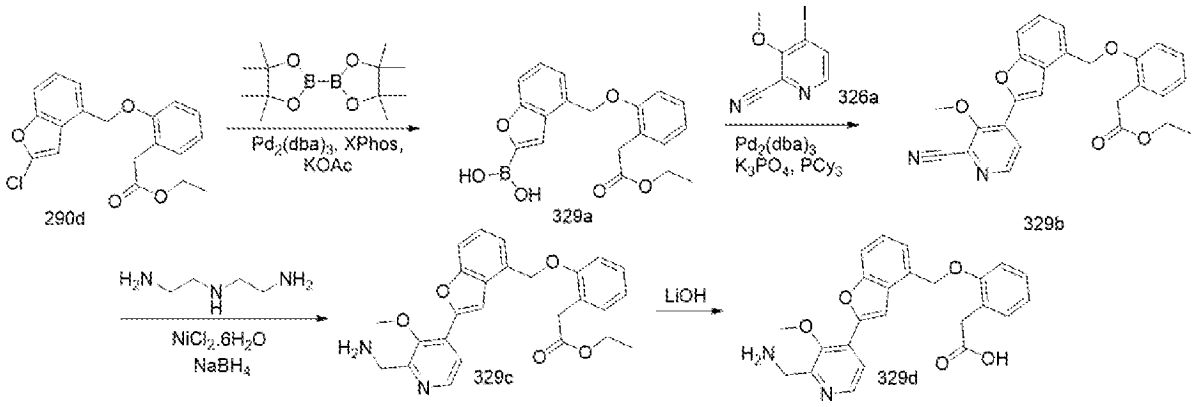
Соединение **328c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328b**) (350 мг, 0,705 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (41,9 мг, 0,176 ммоль), борогидрид натрия (80 мг, 2,115 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (145 мг, 1,41 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**328c**) (100 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 501,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**)

Соединение **328d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328c**) (100 мг, 0,200 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (50,3 мг, 1,199 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**) (35 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52-8,45 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=4,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,98-6,85 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,41-5,27 (м, 1H), 4,33-4,23 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 2H), 2,01-1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 473,20

(M+1); (ИЭР-): 471,20 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{27}H_{28}N_4O_4$,2,25HCl,2,75H_2O: C, 53,68; H, 5,97; N, 9,27; найдено: C, 53,73; H, 5,79; N, 9,29.

Схема 329



Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**)

Стадия-1: Получение (4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)бороновой кислоты (**329a**)

Соединение **329a** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-1 Схемы 27, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**290d**) (200 мг, 0,580 ммоль) в безводном диоксане (10 мл), используя BisPin (295 мг, 1,160 ммоль), ацетат калия (228 мг, 2,320 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (53,1 мг, 0,058 ммоль), X-Phos (55,3 мг, 0,116 ммоль) и нагревая при 90°C в течение ночи. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0-100%] (4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)бороновую кислоту (**329a**)(205 мг, выход 100%) в виде темного масла; МС (ИЭР+): 377,1 (M+Na); (ИЭР-): 389,0 (M+Cl).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329b**)

Соединение **329b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-8 Схемы 3, из (4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)бороновой кислоты (**329a**) (205 мг, 0,579 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**326a**) (176 мг, 0,677 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (106 мг, 0,116 ммоль), трикалийфосфат (4M) (0,579 мл, 2,315 ммоль), трициклогексилфосфин (64,9 мг, 0,232 ммоль) и нагревая при 115°C в течение 4,5 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-60%] этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**329b**) (100 мг, 0,226 ммоль, выход 39,0%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 443,1 (M+H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329c**)

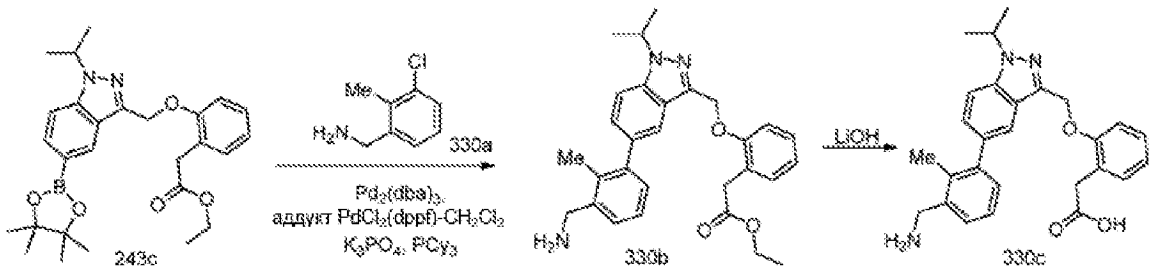
Соединение **329c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329b**) (100 мг, 0,226 ммоль) в безводном метаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля (II) (21,49 мг, 0,090 ммоль), борогидрид натрия (90 мг, 2,379 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,073 мл, 0,678 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 80%] этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**329c**) (51 мг, выход 51%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 447,2 (М+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**)

Соединение **329d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329c**) (51 мг, 0,114 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждый), используя раствор моногидрата гидроксида лития (40 мг, 0,953 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**) (42 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72-8,43 (м, 4H, 3H D_2O обменивающийся), 7,95 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (дд, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 2H), 7,33-7,15 (м, 3H), 6,93 (тд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,41-4,28 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,60 (с, 2H); МС (ИЭР+): 419,10 (М+1); МС (ИЭР-): 417,10 (М-1).

Схема 330



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**330c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**330b**)

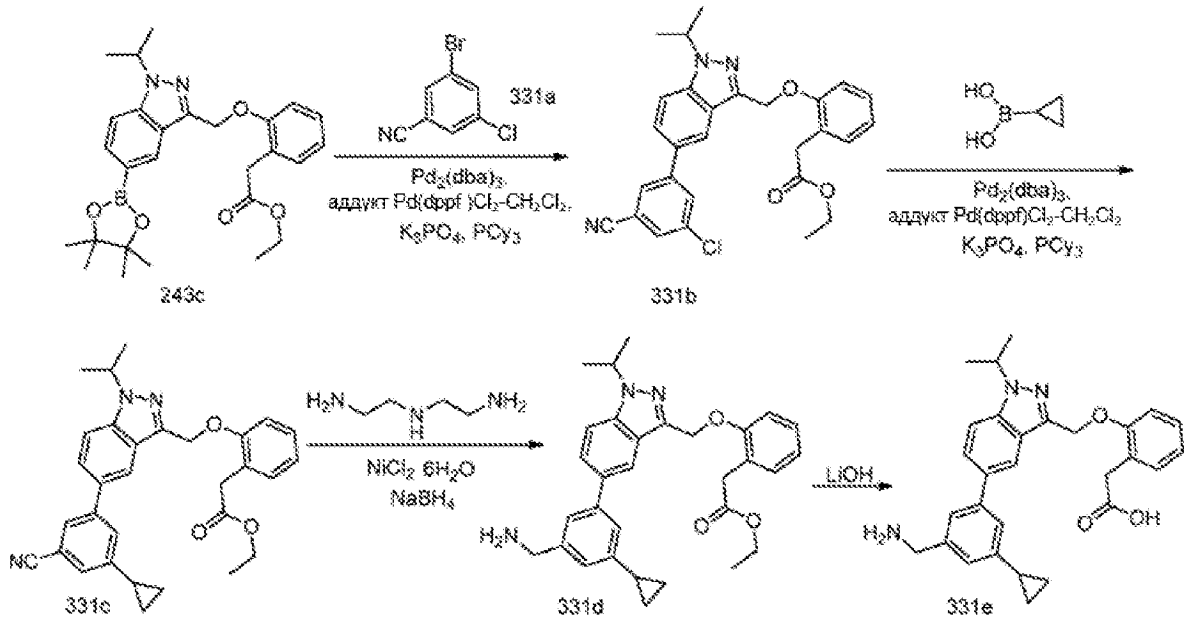
Соединение **330b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-хлор-2-метилфенил)метанамин (**330a**) (98 мг, 0,627 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (34,1 мг, 0,042 ммоль) и

нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**330b**) (150 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**330c**)

Соединение **330c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**330b**) (150 мг, 0,318 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (80 мг, 1,908 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**330c**) (55 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,28 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,79 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,18 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,13-4,88 (м, 1H), 4,20-3,98 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 444,20 (M+1); МС (ИЭР-): 442,10 (M-1).

Схема 331



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**331e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-хлор-5-цианофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331b**)

Соединение **331b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2

Схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243c**) (450 мг, 0,941 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 3-бром-5-хлорбензонитрил (**331a**) (204 мг, 0,941 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,881 мл, 3,76 ммоль), трициклогексилфосфин (52,8 мг, 0,188 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (86 мг, 0,094 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (77 мг, 0,094 ммоль) и нагревая при 90°C в течение 90 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-хлор-5-цианофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**331b**) (300 мг, выход 65%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 488,10 и 490,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331c**)

Соединение **331c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-хлор-5-цианофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331b**) (260 мг, 0,533 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (92 мг, 1,066 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,066 мл, 2,131 ммоль), трициклогексилфосфин (29,9 мг, 0,107 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (48,8 мг, 0,053 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (43,5 мг, 0,053 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-циано-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**331c**) (150 мг, выход 57%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83-7,73 (м, 3H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,13-4,97 (м, 1H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,52 (д, J=5,7 Гц, 6H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,90-0,82 (м, 2H), 0,81-0,72 (м, 3H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331d**)

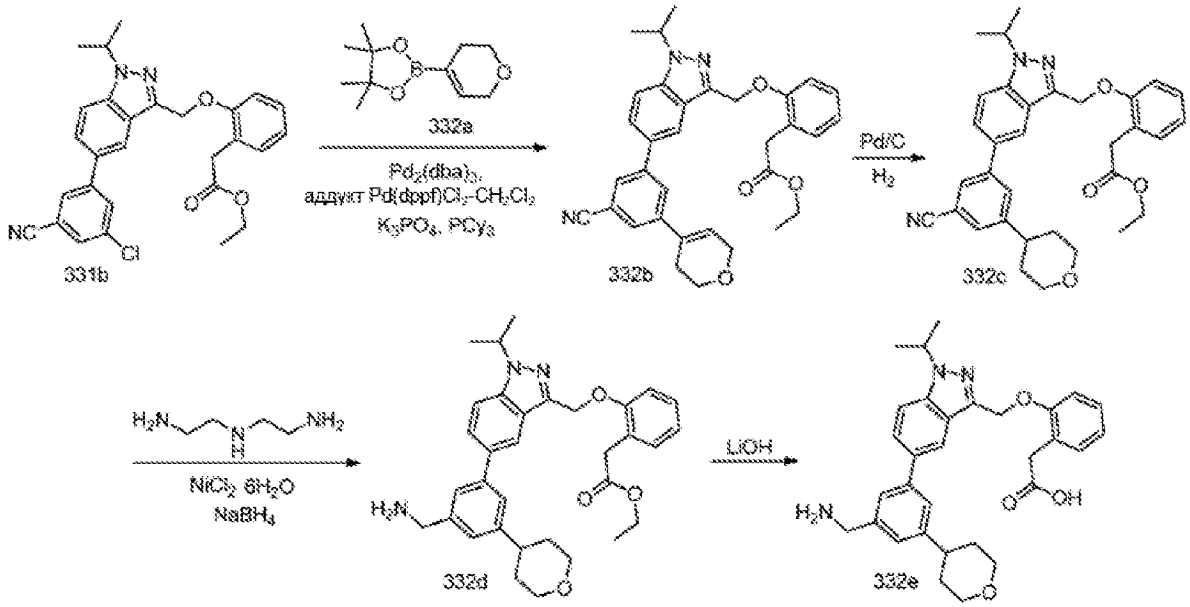
Соединение **331d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331c**) (150 мг, 0,304 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (18,06 мг, 0,076 ммоль), борогидрид натрия (34,5 мг, 0,912 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,066 мл, 0,608 ммоль) для гашения. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**331d**) (100 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 498,30 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**331e**)

Соединение **331e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331d**) (100 мг, 0,201 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (50,6 мг, 1,206 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-циклопропилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**331e**) (65 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,05 (с, 1H), 7,89-7,68 (м, 2H), 7,67-7,54 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,97-6,81 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,12-4,91 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,09-1,94 (м, 1H), 1,59-1,42 (м, 6H), 1,07-0,93 (м, 2H), 0,88-0,68 (м, 2H); МС (ИЭР+): 470,2 (M+1); МС (ИЭР-): 468,15 (M-1).

Схема 332



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**332e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**332b**)

Соединение **332b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-хлор-5-цианофенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**331b**) (450 мг, 0,922 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (**332a**) (291 мг, 1,383 ммоль; CAS # 287944-16-5), 2 M раствор K_3PO_4 (1,844 мл, 3,69 ммоль), трициклогексилфосфин (51,7 мг, 0,184 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (84 мг, 0,092 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (75 мг, 0,092 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 90 мин. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(3,6-

дигидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**332b**) (230 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 558,85 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**332c**)

Соединение **332c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**332b**) (230 мг, 0,429 ммоль) в EtOH (10 мл), используя 10% палладия на угле (45,7 мг, 0,043 ммоль) и гидрируя в течение 6 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**332c**) (180 мг, выход 78%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 538,30 (M+1).

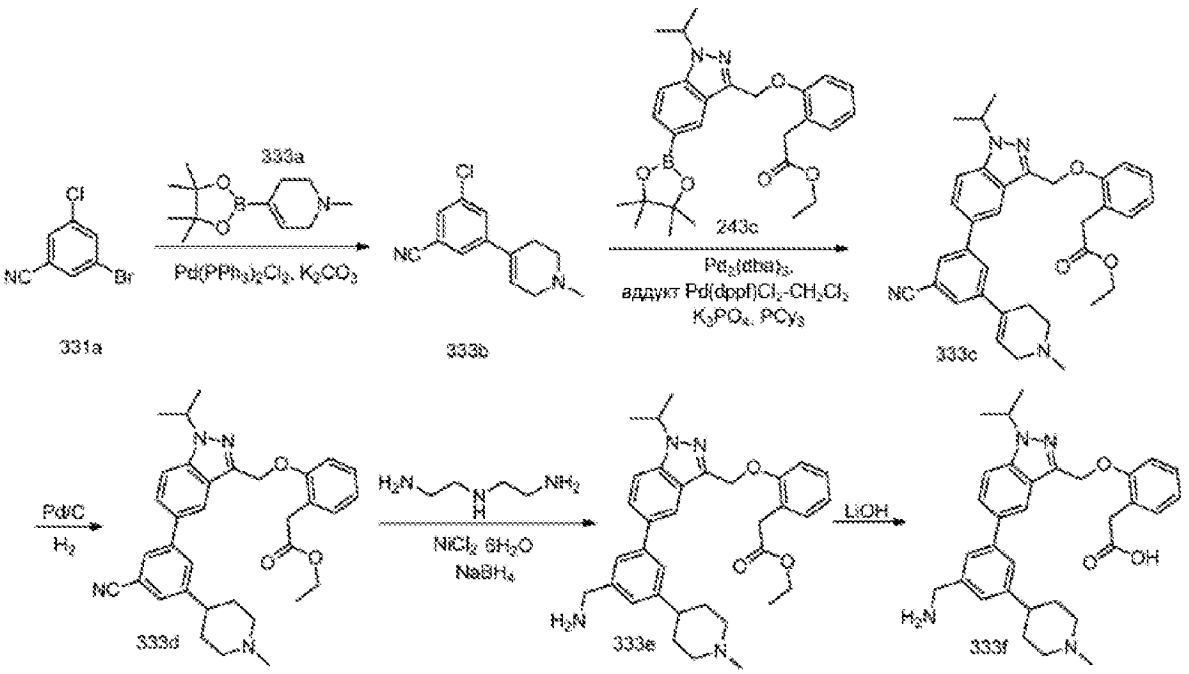
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**332d**)

Соединение **332d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетату (**332c**) (180 мг, 0,335 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (19,89 мг, 0,084 ммоль), борогидрид натрия (38,0 мг, 1,004 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,072 мл, 0,670 ммоль) и перемешивая в течение 4 ч. Полученный остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**332d**) (80 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 542,30 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**332e**)

Соединение **332e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**332d**) (80 мг, 0,148 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (37,2 мг, 0,886 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**332e**) (20 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,31 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,07 (с, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,97-6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,14-4,90 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,99 (д, J=11,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,96-2,76 (м, 1H), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,51 (д, J=5,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 514,25 (M+1); МС (ИЭР-): 512,20 (M-1).

Схема 333



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**333f**)

Стадия-1: Получение 3-хлор-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензонитрила (**333b**)

Соединение **333b** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из 3-бром-5-хлорбензонитрила (**331a**) (300 мг, 1,386 ммоль) в диоксане (10 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (**333a**) (309 мг, 1,386 ммоль; CAS # 454482-11-2), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (146 мг, 0,208 ммоль), раствор K_2CO_3 (575 мг, 4,16 ммоль) в воде (3 мл) и нагревая при 90°C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0-100%] 3-хлор-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензонитрил (**333b**) (250 мг, выход 78%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,83 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,44 (м, 2H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30-2,19 (м, 2H); МС (ИЭР+): 233,10 и 235,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333c**)

Соединение **333c** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из 3-хлор-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензонитрила (**333b**) (233 мг, 1,003 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**243c**) (400 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (1,672 мл, 3,34 ммоль), трициклогексилфосфин (46,9 мг, 0,167 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (77 мг, 0,084 ммоль), аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (68,3 мг, 0,084 ммоль) и нагревая при 100°C в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии

[силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-70%] этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**333c**) (360 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,82 (с, 3H), 7,27 (с, 2H), 7,24-7,12 (м, 1H), 6,99-6,75 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,14-4,96 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,57 (с, 4H), 2,28 (д, J=3,6 Гц, 3H), 1,51 (д, J=4,8 Гц, 6H), 0,77 (к, J=6,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 549,30 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333d**)

Соединение **333d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333c**) (180 мг, 0,328 ммоль) в EtOH (10 мл), используя 10% палладий на угле (34,9 мг, 0,033 ммоль) и гидрируя в течение 6 ч. Это дало после обработки этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**333d**) (150 мг, выход 83%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 551,30 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333e**)

Соединение **333e** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333d**) (150 мг, 0,272 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) используя гексагидрат хлорида никеля (II) (16,19 мг, 0,068 ммоль), борогидрид натрия (30,9 мг, 0,817 ммоль) и N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,059 мл, 0,545 ммоль) для гашения. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 60%] этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**333e**) (20 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 555,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**333f**)

Соединение **333f** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-3 Схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**333e**) (20 мг, 0,036 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (9,08 мг, 0,216 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при комн. темп. в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 колонка (50 г), элюируя ACN в воде (содержащий 0,1% HCl) от 0-100%] HCl соль 2-(2-((5-(3-(аминометил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**333f**) (5 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,52 (с, 1H, D_2O обменивающийся),

8,38 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,06 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11-4,96 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,58-3,51 (м, 4H), 3,51-3,47 (м, 2H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,14-1,98 (м, 4H), 1,52 (д, J=5,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 527,30 (M+1).

Пример 334

Значение IC_{50} соединения (т. е. концентрация соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности) рассчитывали в соответствии с процедурой, описанной в патента США 6,653,340 B1, например столбец 74 (включенного посредством ссылки).

В частности, соединения растворяли в исходном растворе ДМСО с концентрацией 10,0 или 100 мМ. Часть этого маточного раствора добавляли в аналитический буфер в конечном объеме 50 мкл. Контроли включали только буфер и растворы ферментов, к которым добавляли ДМСО. Субстрат добавляли в реакционные лунки немедленно или после инкубации при комнатной температуре. Скорости реакции измеряли спектрофотометрически по образованию продукта при 405 нм в течение 600 с. Измеряли фоновое поглощение при 690 нм и вычитали из поглощения при 405 нм для каждой лунки.

Скорость реакции для только одного фермента сравнивали со скоростью фермента в присутствии ингибитора и процент ингибирования рассчитывали, как показано ниже:

Процент ингибирования=[Скорость без ингибитора - Скорость с ингибитором) / (Скорость без ингибитора)] × 100

Эстеролитический анализ фактора D:

Для измерения активности фактора D и ингибирования активности фактора D использовали общепринятый эстеролитический анализ (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Для этого анализа использовали Z-Lys-SBzl, 1,29 мМ (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) использовали в качестве субстрата для фактора D (104 мМ). Гидролиз этого соединения фактором D высвобождает свободную сульфгидрильную группу, которая затем вступает в реакцию с 5,5′-дитиобис(2-нитробензойной кислотой), создавая насыщенный желтый цвет (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). Анализы проводили в 96-луночных планшетах для микротитрования, и скорости гидролиза отслеживали при 405 нм на считывателе планшетов Biotek Synergy H1. О скорости гидролиза сообщали как об изменении в мОД/мин. Анализ проводили в 100 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,5, содержащем 10% ДМСО, в конечном объеме 50 мкл на лунку.

Рассчитывали IC_{50}, концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментной активности. Соединения в примерах исследовали минимум трех раз. В приведенной ниже таблице три символа плюс (+++) используют для обозначения соединений со значением IC_{50} менее 1 микромоля на литр; два символа плюс (++)

показывают соединения со значением IC_{50} от 1 до 10 микромолей на литр; и один символ плюс (+) показывает соединения со значением IC_{50} более 10 микромолей на литр.

Таблица 1. Измеренное значение Ki (IC_{50}) для соединений.

Три (+++) используют для обозначения соединений со значением IC_{50} менее 1 микромолярной концентрации; два (++) показывают соединения со значением IC_{50} от 1 до 10 микромолярной концентрации; один (+) показывает соединения со значением IC_{50} более 10 микромолярной концентрации.

Соединение	**IC_{50}**		**Соединение**	**IC_{50}**		**Соединение**	**IC_{50}**
7f	**+++**		**29b**	**+++**		**39f**	**+++**
13b	**+++**		**33f**	**+++**		**42b**	**+++**
19e	**+++**		**34c**	**+**		**42c**	**+++**
20j	**+++**		**35c**	**+**		**47d**	**+++**
21b	**++**		**8e**	**+++**		**40d**	**++**
41d	**+**		**9e**	**+++**		**40c**	**+++**
22e	**+++**		**36e**	**+**		**3l**	**+++**
30d	**+++**		**37b**	**++**		**44d**	**+++**
43c	**+**		**10c**	**+++**		**45b**	**+++**
23c	**+++**		**11d**	**+++**		**5d**	**+++**
24a	**+++**		**38e**	**+++**		**46b**	**+++**
99d	**+**		**14c**	**+++**		**6e**	**+++**
27e	**+++**		**15e**	**+++**		**48b**	**+++**
26a	**+++**		**16e**	**+++**		**1f**	**+++**
28d	**+++**		**100d**	**+++**		**4d**	**++**
25c	**+**		**17e**	**+++**		**2d**	**++**
31f	**+++**		**18e**	**+++**		**12g**	**+++**
32d	**+++**		**101d**	**+++**		**49b**	**+++**
73f	**++**		**69f**	**+++**		**86b**	**+++**

50d	**+++**		**70f**	**++**		**82e**	**+++**
57d	**+++**		**77d**	**+**		**83h**	**+++**
51c	**+++**		**61d**	**+++**		**84b**	**+++**
75d	**+++**		**62c**	**+++**		**59g**	**+++**
75e	**+**		**96e**	**+**		**60d**	**+++**
74d	**+++**		**97h**	**+**		**98g**	**+++**
52c	**+++**		**71d**	**+++**		**105d**	**+++**
53b	**+++**		**78e**	**+++**		**87c**	**+++**
54c	**+++**		**58f**	**+++**		**88e**	**+++**
56d	**+++**		**63c**	**+++**		**106c**	**+++**
55d	**+++**		**85c**	**+++**		**107d**	**+++**
66f	**+++**		**72h**	**+++**		**102c**	**+++**
65e	**+++**		**79h**	**+++**		**108d**	**+++**
67e	**+++**		**80d**	**+++**		**76i**	**+++**
68e	**+++**		**104e**	**+++**		**103c**	**+++**
94d	**+**		**81a**	**+++**		**109d**	**++**
95b	**+**		**64h**	**+++**		**113g**	**+++**
110d	**+++**		**115c**	**+++**		**124f**	**+++**
90h	**+++**		**116d**	**+++**		**125d**	**+++**
91a	**+++**		**117d**	**+++**		**128c**	**+++**
111d	**+++**		**118d**	**+++**		**129c**	**+++**
89e	**+++**		**119d**	**+++**		**127f**	**+++**
92e	**+++**		**120c**	**+++**		**130c**	**+++**

93e	**+++**		**121f**	**+++**		**126f**	**+++**
112c	**+++**		**122b**	**+++**			
114i	**++**		**123g**	**+++**			
134c	**+++**		**141c**	**+++**		**142e**	**+++**
135c	**+++**		**155e**	**+++**		**167e**	**+++**
138c	**+++**		**156c**	**+++**		**188d**	**+++**
131c	**+++**		**157e**	**+++**		**229g**	**+++**
143f	**+++**		**158d**	**+++**		**179b**	**+++**
133f	**+++**		**151d**	**+++**		**182e**	**+++**
146d	**+++**		**152d**	**+++**		**183e**	**+++**
147d	**+++**		**153d**	**+++**		**162c**	**+++**
136d	**+++**		**159f**	**+++**		**165c**	**+++**
137c	**+++**		**163e**	**+++**		**168c**	**+++**
132d	**+++**		**154c**	**+++**		**169c**	**+++**
144h	**+++**		**301d**	**+++**		**189c**	**+++**
148d	**+++**		**177g**	**+++**		**190f**	**+++**
149d	**+++**		**178f**	**+++**		**191c**	**+++**
150d	**+++**		**181f**	**+++**		**192c**	**+++**
139c	**+++**		**164e**	**+++**		**170b**	**+++**
140c	**+++**		**186c**	**+++**		**184e**	**+++**
145c	**+++**		**187d**	**+++**		**185c**	**+++**
230c	**+++**		**210c**	**+++**		**199f**	**+++**
231c	**+++**		**211c**	**+++**		**250f**	**+++**

205d	**+++**		**174c**	**+++**		**213c**	**+++**
166f	**+++**		**175h**	**+++**		**254c**	**+++**
195f	**+++**		**176c**	**+++**		**194f**	**+++**
196f	**+++**		**200c**	**+++**		**255c**	**+++**
180d	**+++**		**238c**	**+++**		**256c**	**+++**
206c	**+++**		**273j**	**+++**		**201b**	**+++**
212d	**+++**		**234d**	**+++**		**235g**	**+**
193b	**++**		**248f**	**+++**		**236c**	**+++**
172f	**+++**		**249f**	**+++**		**202c**	**+++**
171i	**+++**		**214c**	**+++**		**257h**	**+++**
197c	**+++**		**215d**	**+++**		**258f**	**+++**
232h	**+++**		**216c**	**+++**		**203d**	**+++**
173c	**+++**		**217c**	**+++**		**204c**	**+++**
207d	**+++**		**218c**	**+++**		**274c**	**+++**
208d	**+++**		**233h**	**+++**		**239c**	**+++**
209c	**+++**		**198f**	**+++**		**240b**	**+++**
241c	**+++**		**276e**	**+++**		**303d**	**+**
242b	**+++**		**224c**	**+++**		**247c**	**+++**
260c	**+++**		**265c**	**+++**		**312f**	**++**
272n	**+++**		**298d**	**+++**		**304c**	**+**
219c	**+++**		**244d**	**+++**		**305c**	**+++**
220c	**+++**		**314e**	**+**		**228e**	**+**
221c	**+++**		**283g**	**+++**		**278c**	**+++**

282f	**+++**		**277c**	**+++**		**225e**	**+++**
281d	**+++**		**294d**	**+++**		**226c**	**+++**
222c	**+++**		**245d**	**+++**		**284e**	**+++**
223c	**+++**		**299d**	**+++**		**297b**	**+++**
275d	**+++**		**295h**	**+++**		**306c**	**+++**
268c	**+++**		**296d**	**+++**		**302l**	**+++**
259c	**+++**		**287b**	**+++**		**308d**	**++**
262e	**+++**		**288d**	**+++**		**319c**	**+++**
261e	**+++**		**289d**	**+++**		**227b**	**+++**
263e	**+++**		**160c**	**+++**		**286c**	**+++**
264c	**+++**		**246f**	**++**		**285c**	**+++**
279c	**+++**		**267b**	**+++**		**237c**	**+++**
280c	**+++**		**271c**	**+++**		**330c**	**+++**
309b	**+++**		**253c**	**+++**		**307c**	**+++**
310b	**+++**		**313c**	**+++**		**331e**	**++**
311c	**+**		**292c**	**+++**		**333f**	**+**
243g	**+++**		**269c**	**+++**		**332e**	**+**
315b	**+++**		**270c**	**+++**		**323b**	**+++**
161c	**+++**		**293c**	**+++**		**320b**	**+++**
316c	**+++**		**290h**	**+++**		**266b**	**+++**
317d	**++**		**291g**	**++**		**324d**	**+++**
318f	**+++**		**243h**	**+**		**300d**	**++**
321c	**++**		**325b**	**++**		**329d**	**++**

322c	**+**		**326d**	**++**		**252c**	**+++**
251c	**+++**		**327d**	**++**		**328d**	**+**

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

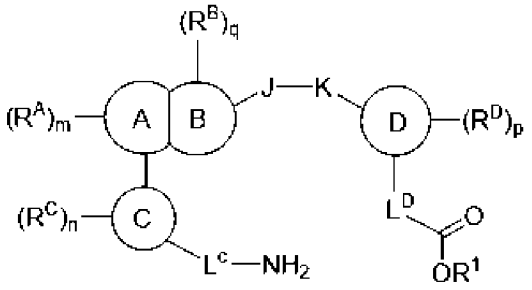
Все патенты США и опубликованные патентные заявки США и PCT, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Приведенное выше письменное описание считается достаточным для обеспечения осуществления на практике настоящего изобретения специалистом в данной области. Данное изобретение не должно быть ограничено по объему примерами, так как эти примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта данного изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты осуществления входят в пределы объема данного изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания и входят в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом осуществления данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I);

где:

кольцо (A) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (B) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (A) конденсировано с кольцом (B) в двух и только двух соседних положениях;

кольцо (C) представляет собой арил или гетероарил;

кольцо (D) представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-CH_2-$, -NH-, $-CH_2CH_2-$, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)-, -CH(арил)-, $-C(алкил)_2-$, -CH(циклоалкил)- или ;

K представляет собой связь, -O-, -NH-, -C(O)-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(алкил)-, -CH(алкил)- или -CH(циклоалкил)-;

при этом по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, -C(O)-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH(алкил)- или -CH(арил)-;

L^C представляет собой связь, $-CH_2-$, -CH(алкил)-, -CH(циклоалкил)-, -CH(гидроксиалкил)-, -CH(галогеналкил)-, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, -CF(алкил)-, -C(O)-, $-CD_2-$ или -CH(D)-;

L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, -CH(F)-, $-CD_2-$, -CH(D)-, -CH(алкил)-, -CH(циклоалкил)-, $-CHNH_2-$, -CH(NH(алкил))-, -CH(NH(циклоалкил))- или связь;

R^A представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, амино, алкил, алкоксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил,

необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, -C(O)OH, -C(O)NH_2-, -C(O)N(алкил)$_2$-, -CH_2C(O)OH, -NO_2, -CH_2NH(необязательно замещенный алкил), -CH_2N(Boc)(необязательно замещенный алкил), -CH_2NH((циклоалкил)алкил), -CH_2N(алкил)(циклоалкил), -CH_2N(алкил)((циклоалкил)алкил), -NH(необязательно замещенный алкил), -NH(циклоалкил), -NH((циклоалкил)алкил), -NH((гетероциклоалкил)алкил), -N(алкил)$_2$, -N(алкил)((циклоалкил)алкил, -N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил, -NH(гетероарилалкил), -CH_2O(необязательно замещенный арил), -C(O)O(алкил), -C(O)NH(необязательно замещенный алкил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или -CH_2N(алкил)$_2$;

R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), галоген, циано, амино, -C(O)OH, -CH_2C(O)OH, -C(O)NH_2, -C(O)NH(циклоалкил), -C(O)NH(алкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)(алкил), алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил;

R^C представляет собой H, галоген, -OH или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

R^D представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, -NH_2, -NH(Ac), -NH(алкил), -N(алкил)$_2$, -NH(CO)(алкил), -CH_2NH_2, -CH_2NHC(O)(алкил), -C(O)NH_2, -C(O)OH или -NHC(O)O(алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкоксил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкоксил или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

m, n, p и q, каждый независимо, равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где:

J представляет собой -CH_2-, -NH-, -CH_2CH_2- или -C(O)-;

K представляет собой связь, -O-, -NH- или -C(O)-;

причем если J представляет собой -NH-, тогда K представляет собой связь или -C(O)-;

L^C представляет собой -CH_2-, -CH(алкил)- или -CH(гидроксиалкил)-;

R^A представляет собой H, галоген, гидроксил, алкил, алкоксил, гидроксиалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, -C(O)OH, -NO_2, -CH_2NH(необязательно замещенный алкил), -CH_2NH((циклоалкил)алкил), -NH((циклоалкил)алкил, -CH_2O(необязательно замещенный арил), -C(O)O(алкил), -C(O)NH(необязательно замещенный алкил), -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -

NHC(O)O(алкил) или -CH_2N(алкил)$_2$;

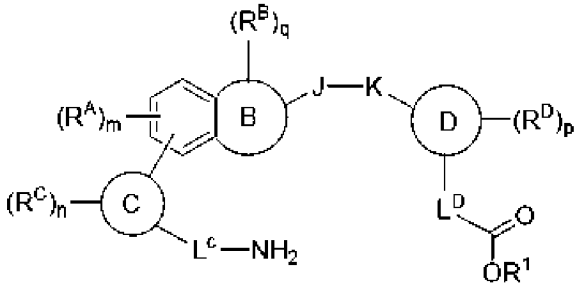
R^B представляет собой H, -C(O)O(алкил), алкил, -C(O)OH, гидроксиалкил, тозил, гетероциклоалкил, -$C(O)NH_2$ или -C(O)NH(циклоалкил);

R^C представляет собой H или галоген;

R^D представляет собой H или галоген, гидроксил, алкил, алкоксил, -NH_2, -$C(O)NH_2$, -NHC(O)O(алкил) или галогеналкоксил; и

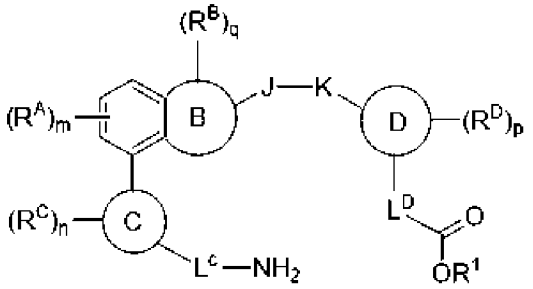
R^1 представляет собой H или алкил.

3. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ia):



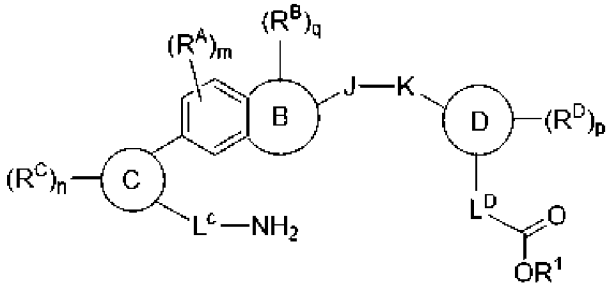
(Ia).

4. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее структуру формулы (Ia-1):



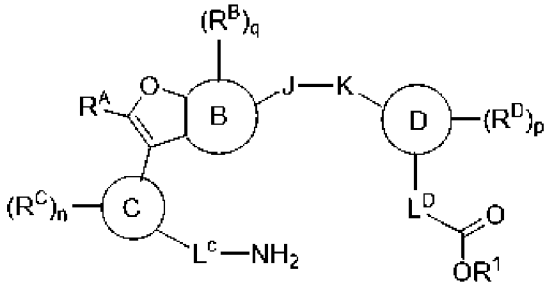
(Ia-1).

5. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее структуру формулы (Ia-2):



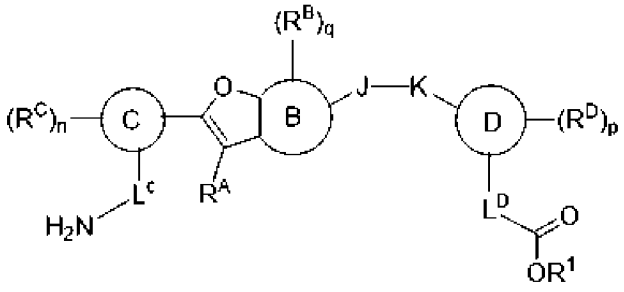
(Ia-2).

6. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ib-1):



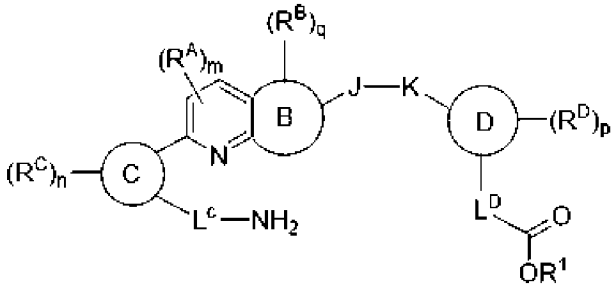
(Ib-1).

7. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ib-2):



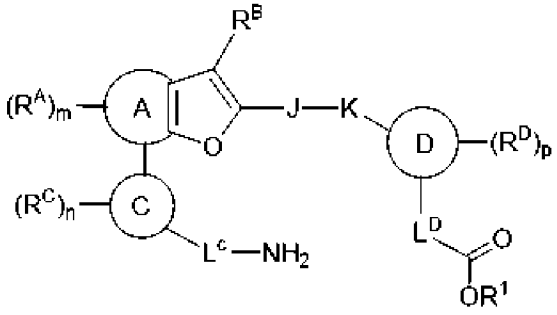
(Ib-2).

8. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ic-1):



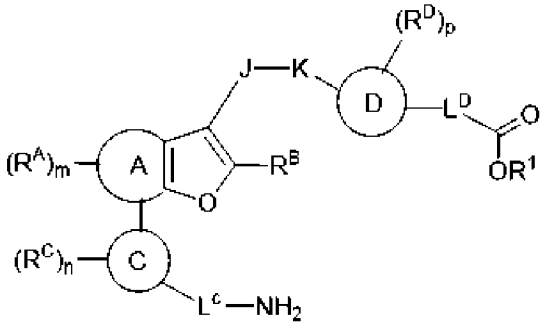
(Ic-1).

9. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Id-1):



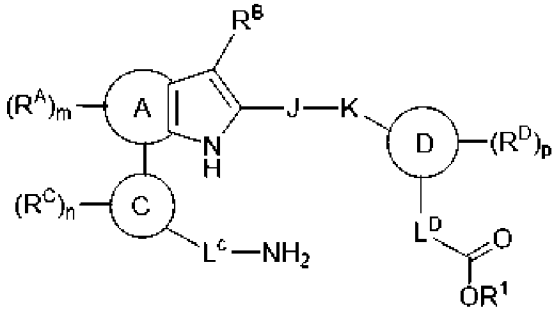
(Id-1).

10. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Id-2):



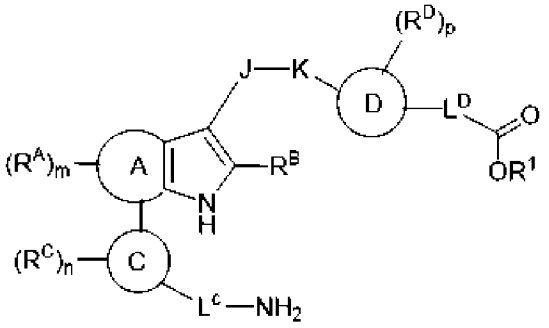
(Id-2).

11. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ie-1):



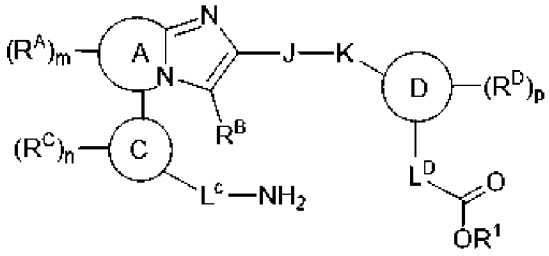
(Ie-1).

12. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ie-2):



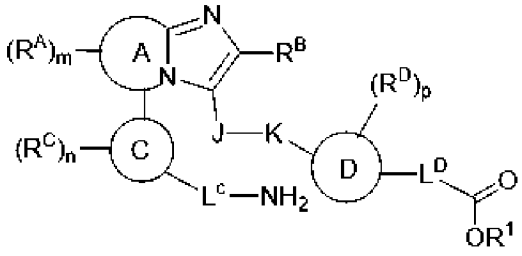
(Ie-2).

13. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (If-1):



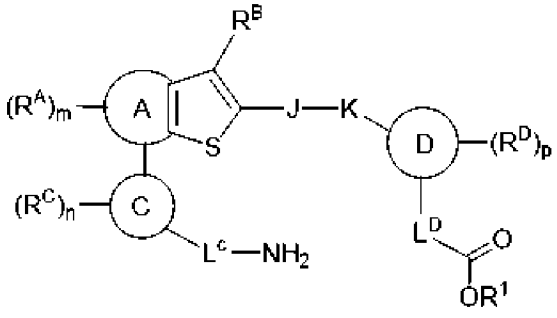
(If-1).

14. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (If-2):



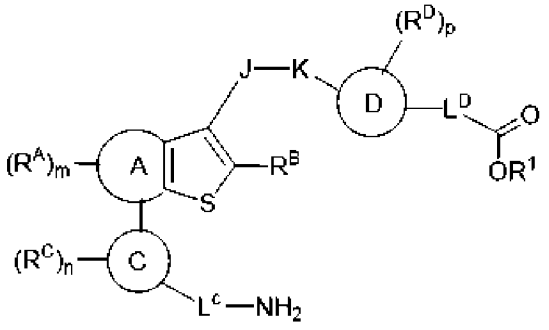
(If-2).

15. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ig-1):



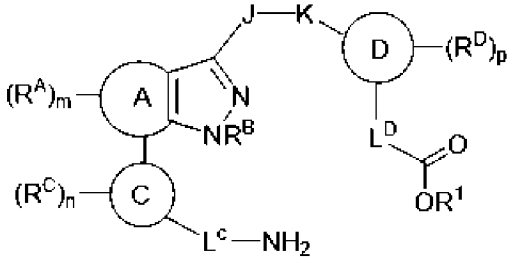
(Ig-1).

16. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ig-2):



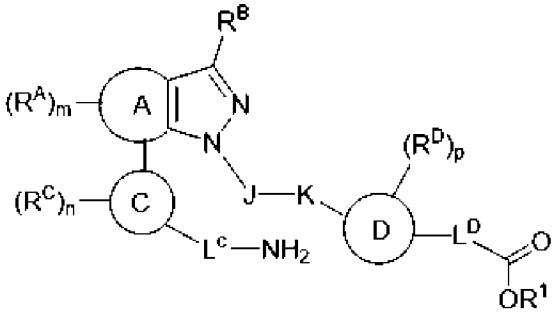
(Ig-2).

17. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ih-1):



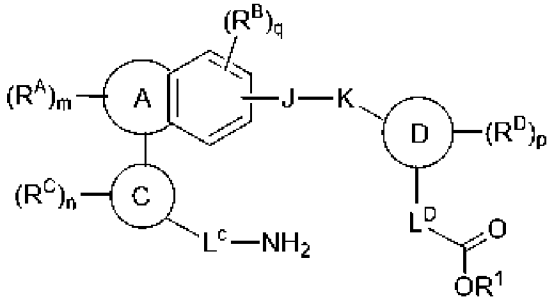
(Ih-1).

18. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ih-2):



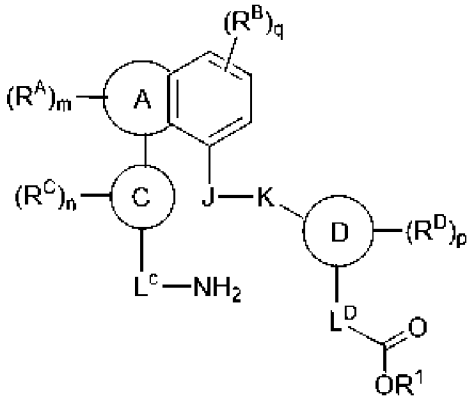
(Ih-2).

19. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ij):



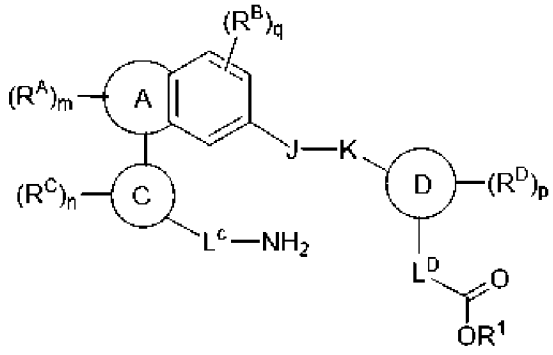
(Ij).

20. Соединение по любому из пп. 1-8 и 18, имеющее структуру формулы (Ij-1):



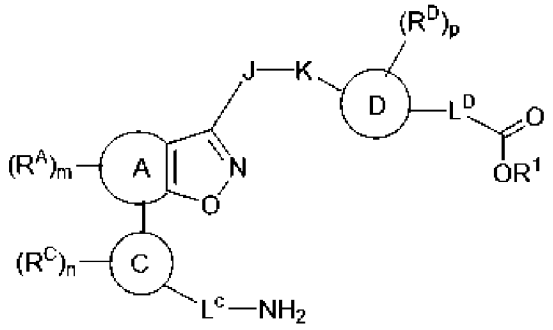
(Ij-1).

21. Соединение по любому из пп. 1-8 и 18, имеющее структуру формулы (Ij-2):



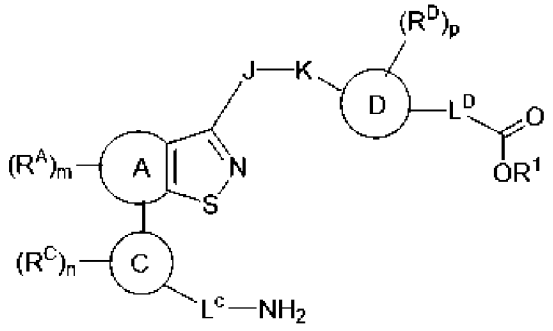
(Ij-2).

22. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Ik):



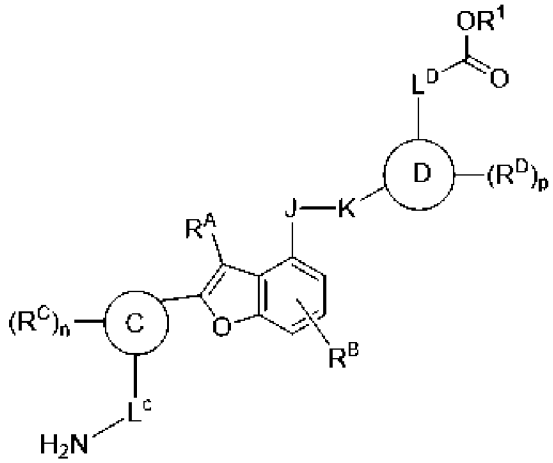
(Ik).

23. Соединение по любому из пп. 1-8, имеющее структуру формулы (Im):



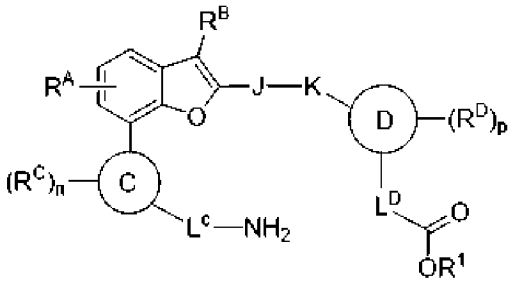
(Im).

24. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIa):



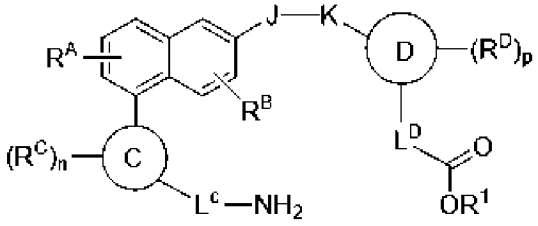
(IIa).

25. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIb):



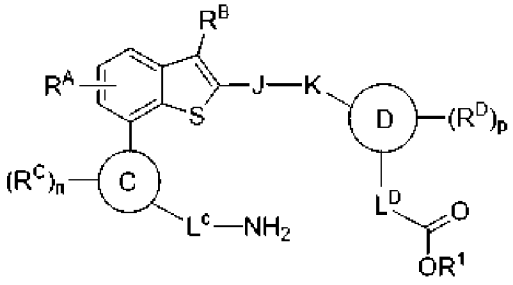
(IIb).

26. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIc):



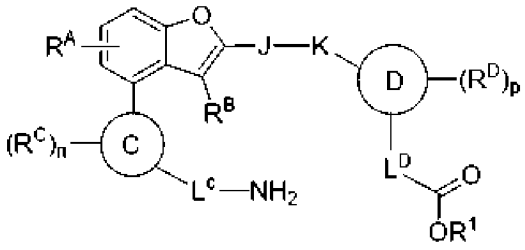
(IIc).

27. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IId):



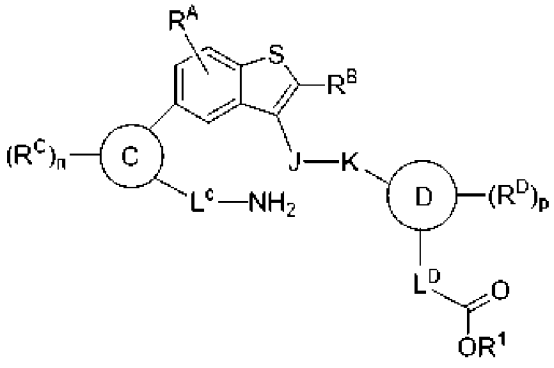
(IId).

28. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIe):



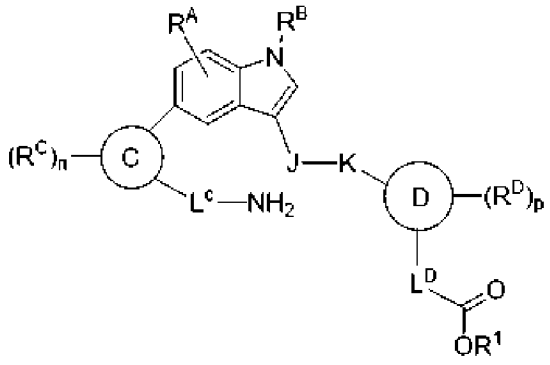
(IIe).

29. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIf):



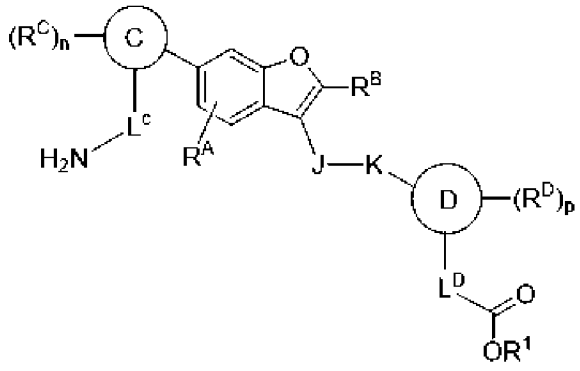
(IIf).

30. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIg):



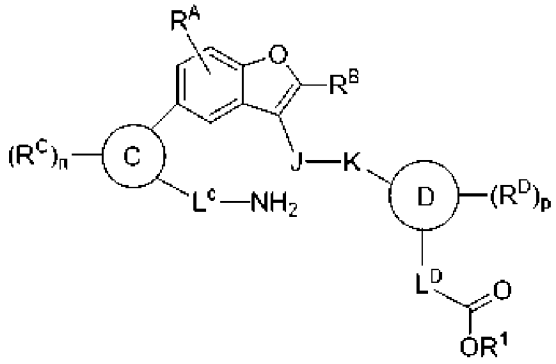
(IIg).

31. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIh):



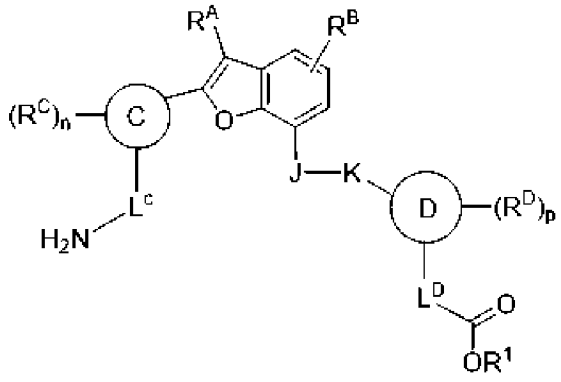
(IIh).

32. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIj):



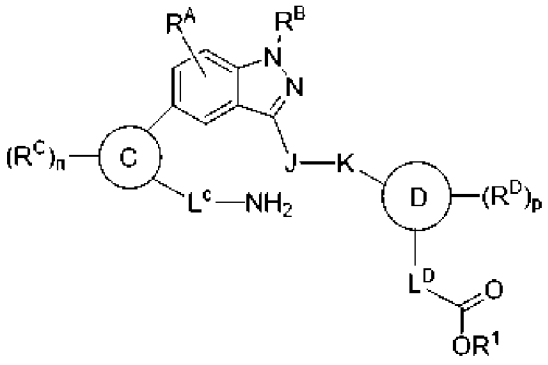
(IIj).

33. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIk):



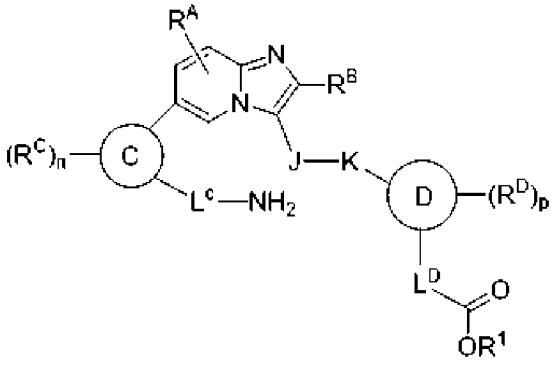
(IIk).

34. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIm):



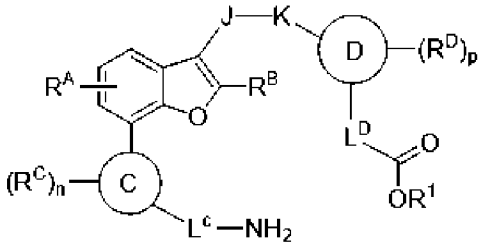
(IIm).

35. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIn):



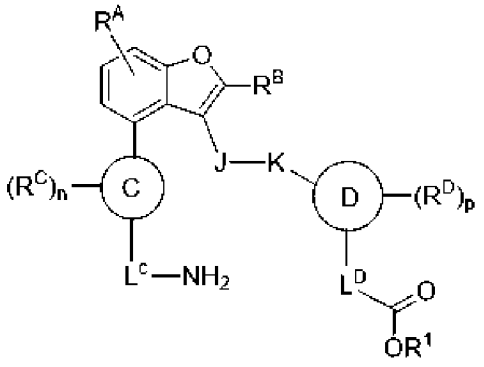
(IIn).

36. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIo):



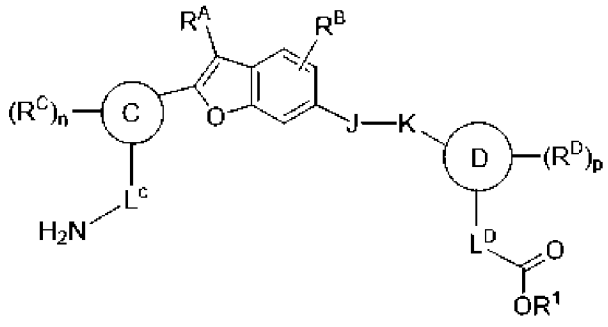
(IIo).

37. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIp):



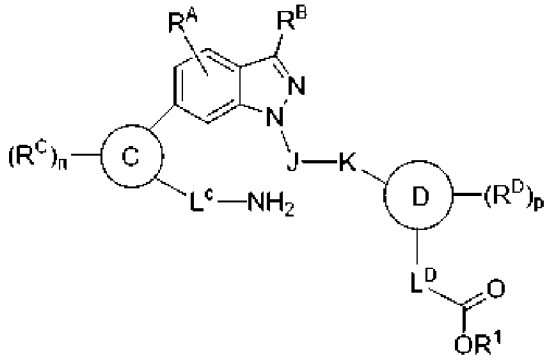
(IIp).

38. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIq):



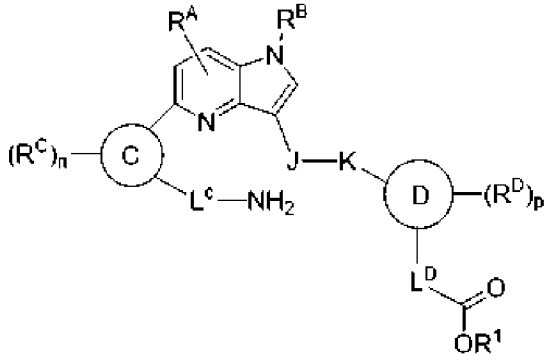
(IIq).

39. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIr):



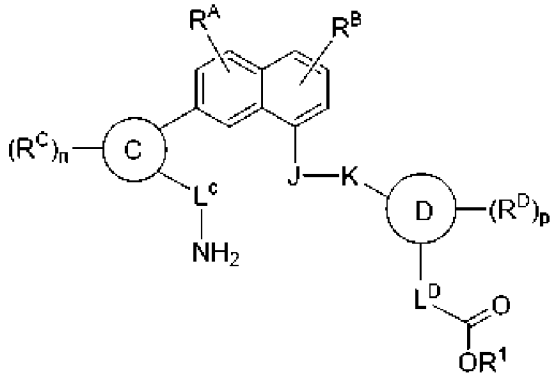
(IIr).

40. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIs):



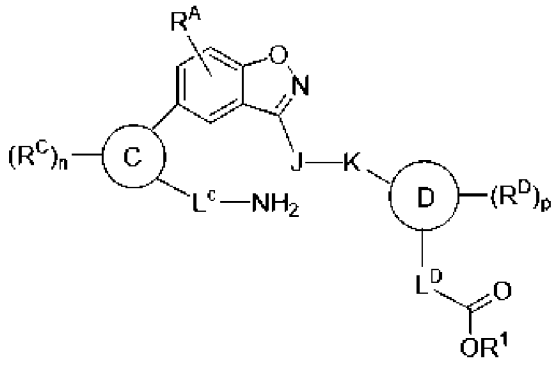
(IIs).

41. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIt):



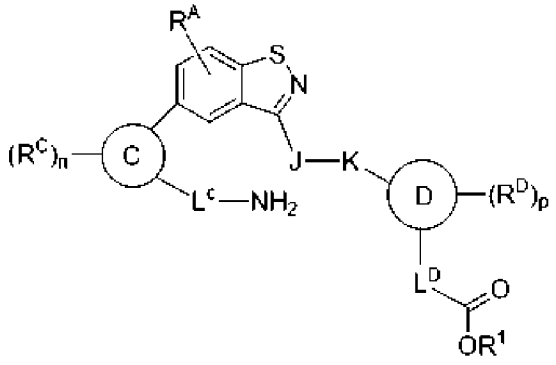
(IIt).

42. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIu):



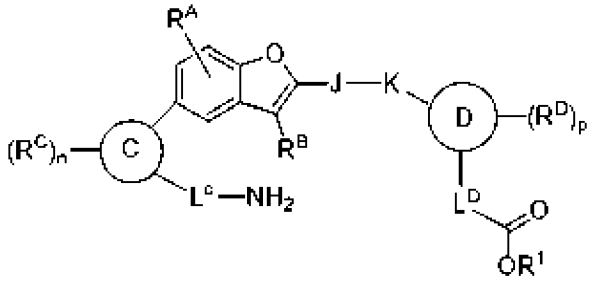
(IIu).

43. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIv):



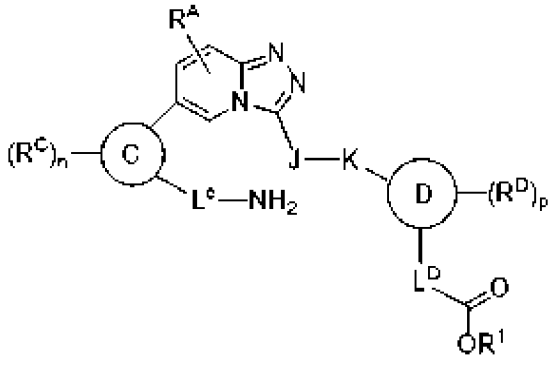
(IIv).

44. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIw):



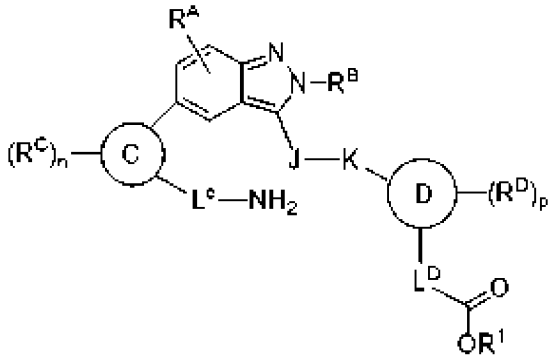
(IIw).

45. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIx):



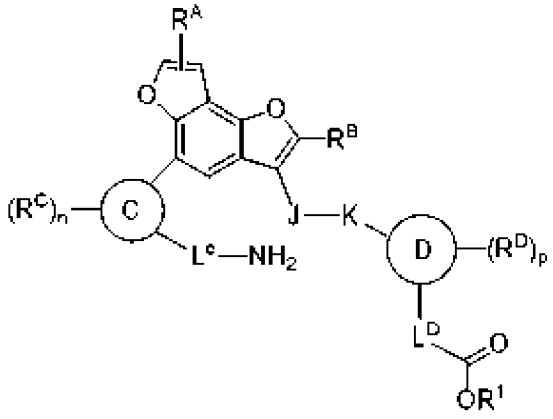
(IIx).

46. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIy):



(IIy).

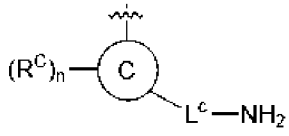
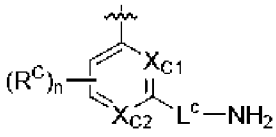
47. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее структуру формулы (IIz):



(IIz).

48. Соединение по любому из пп. 1-47, где кольцо представляет собой 6-членный арил или гетероарил.

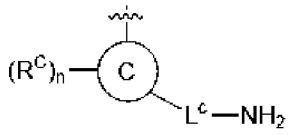
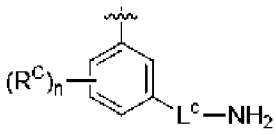
49. Соединение по любому из пп. 1-48, где:

 представляет собой  ;

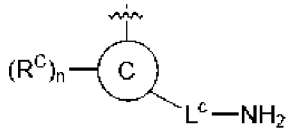
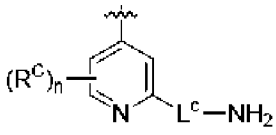
X_{C1} представляет собой CH или N; и

X_{C2} представляет собой CH или N.

50. Соединение по любому из пп. 1-49, где:

 представляет собой  .

51. Соединение по любому из пп. 1-49, где:

 представляет собой  .

52. Соединение по любому из пп. 1-51, где L^C представляет собой $-CH_2-$.

53. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^C представляет собой H.

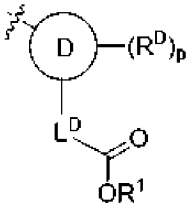
54. Соединение по любому из пп. 1-52, где R^C представляет собой галоген,

предпочтительно F.

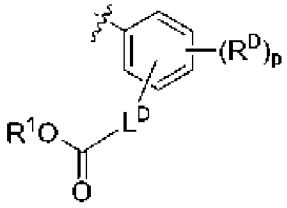
55. Соединение по любому из пп. 1-54, где -J-K- представляет собой -CH_2-, -NH-, -CH_2-O-, -CH_2CH_2-O-, -C(O)-NH- или -NHC(O)-.

56. Соединение по любому из пп. 1-54, где -J-K- представляет собой -CH_2-O- или -C(O)-NH-.

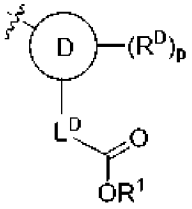
57. Соединение по любому из пп. 1-56, где кольцо представляет собой арил.



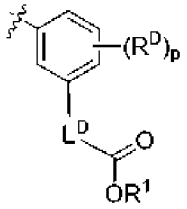
58. Соединение по любому из пп. 1-57, где представляет собой



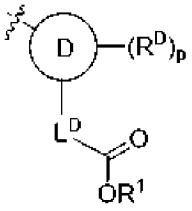
.



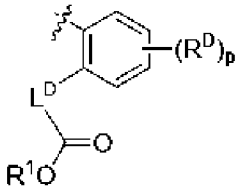
59. Соединение по любому из пп. 1-58, где представляет собой



.



60. Соединение по любому из пп. 1-58, где представляет собой



.

61. Соединение по любому из пп. 1-60, где R^1 представляет собой H.

62. Соединение по любому из пп. 1-61, где L^D представляет собой -CH_2-, -CH_2CH_2- или связь.

63. Соединение по любому из пп. 1-62, где L^D представляет собой -CH_2-.

64. Соединение по любому из пп. 1-63, где R^D представляет собой H, галоген, гидроксил, алкил или алкоксил.

65. Соединение по любому из пп. 1-64, где R^D представляет собой H.

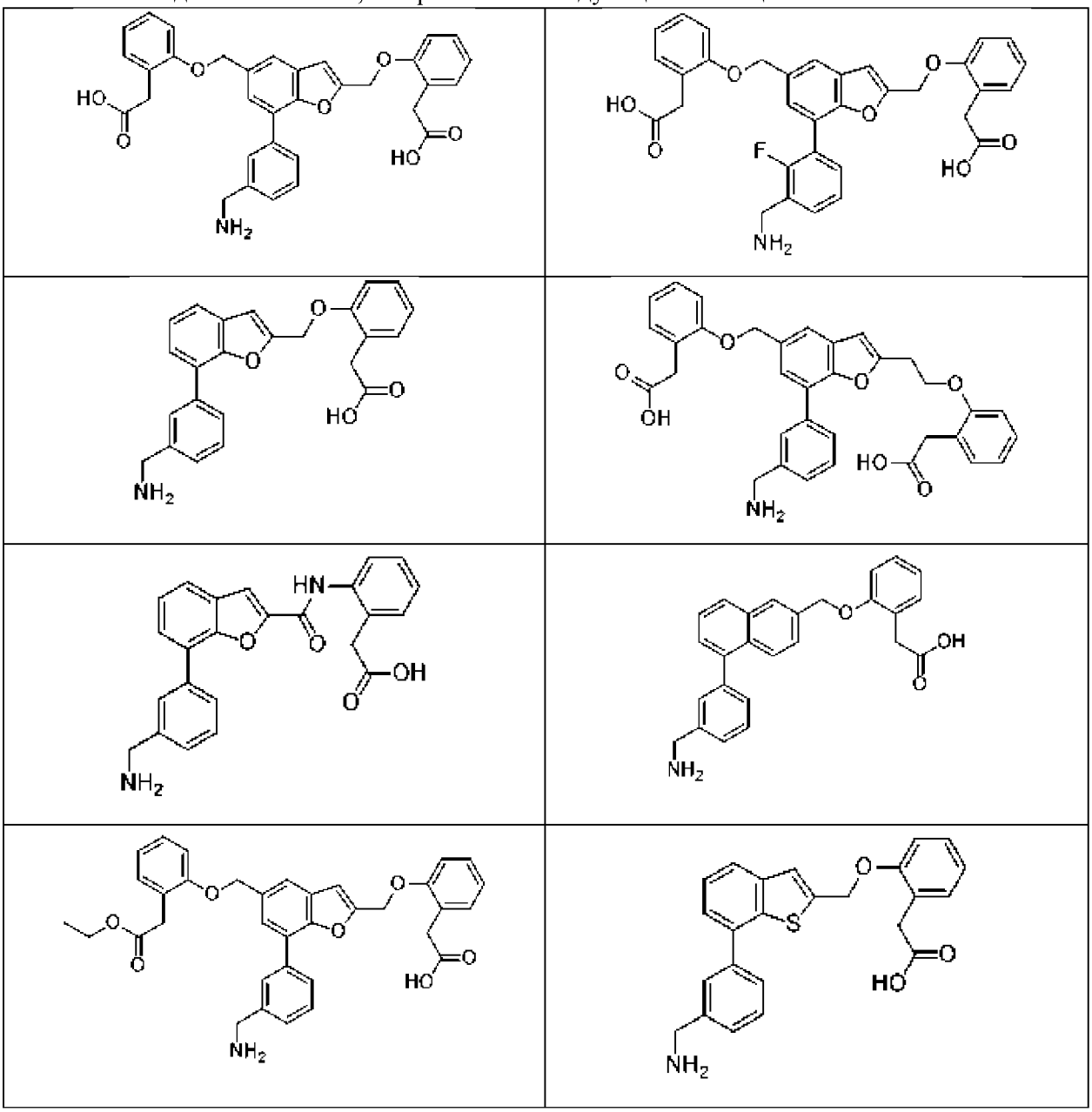
66. Соединение по любому из пп. 1-65, где R^B представляет собой H, алкил или -C(O)OH.

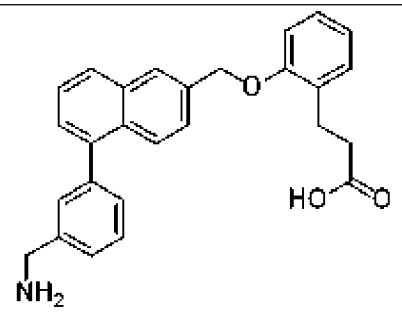
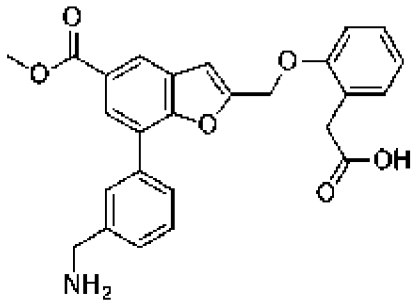
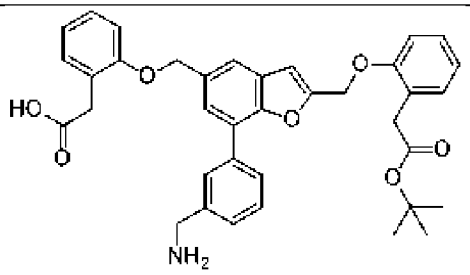
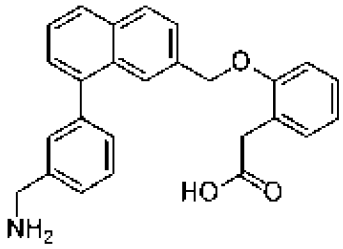
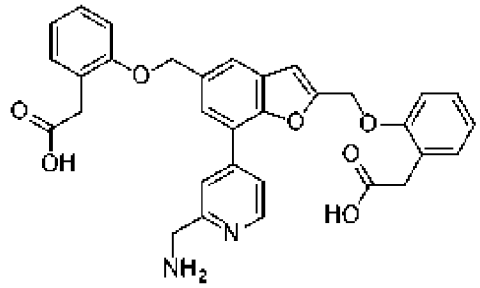
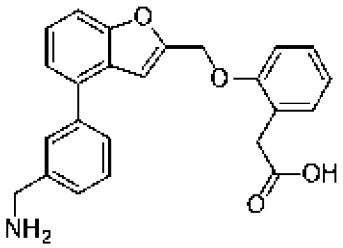
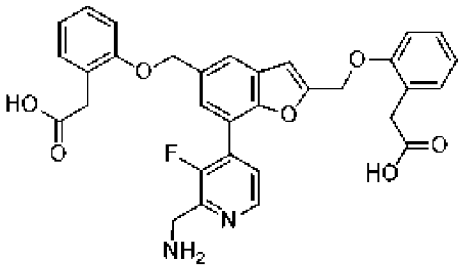
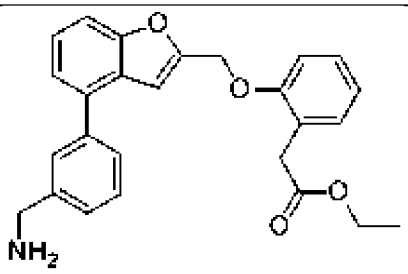
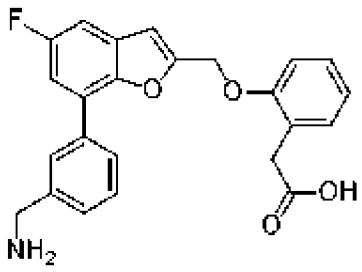
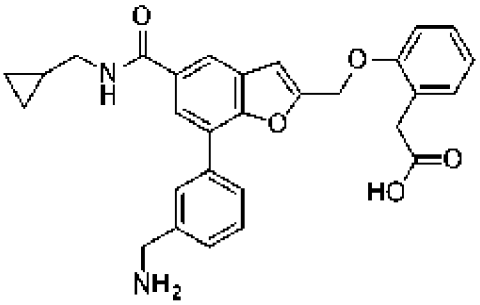
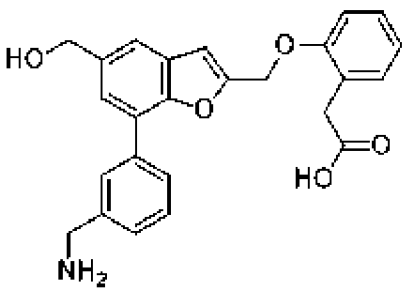
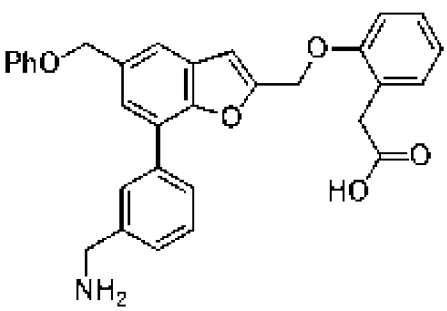
67. Соединение по любому из пп. 1-66, где R^B представляет собой H.

68. Соединение по любому из пп. 1-67, где R^A представляет собой H, алкил, алкоксил или $-CH_2O$(необязательно замещенный арил).

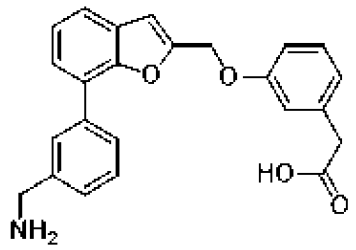
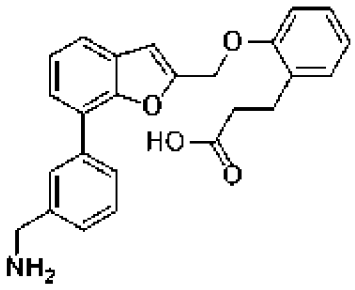
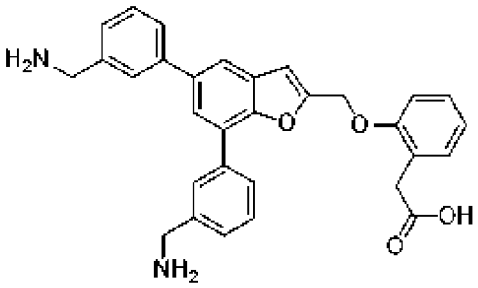
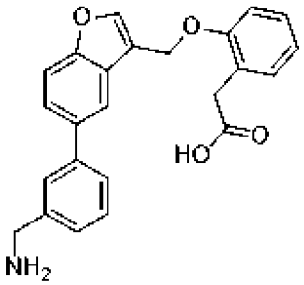
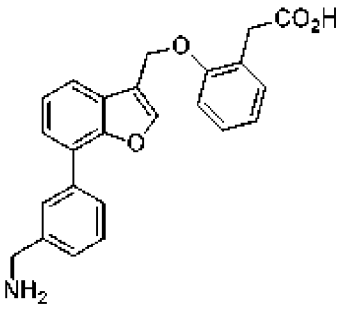
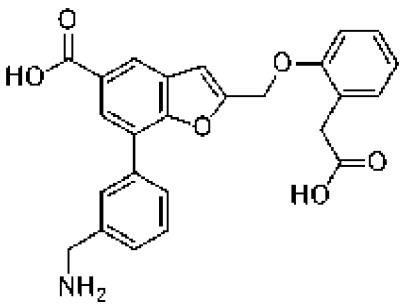
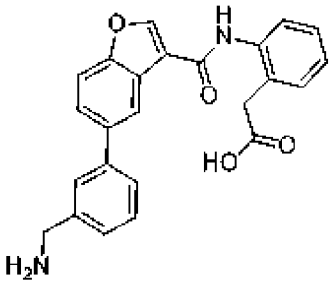
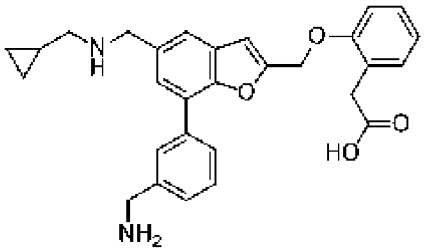
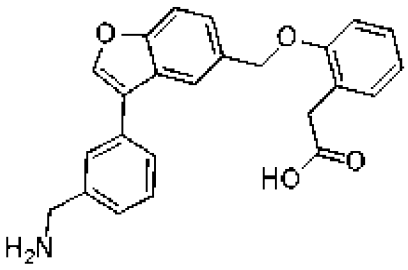
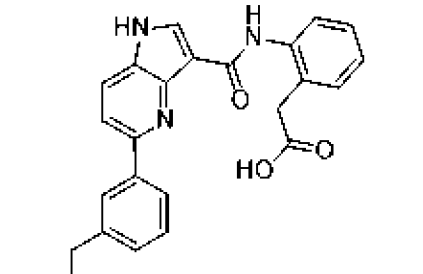
69. Соединение по любому из пп. 1-68, где R^A представляет собой H.

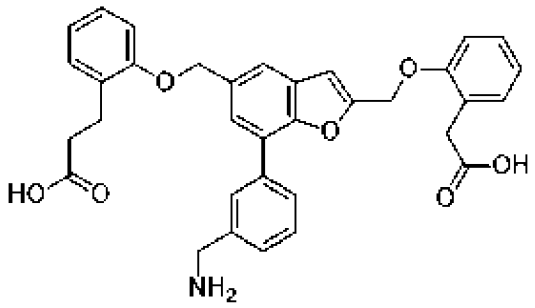
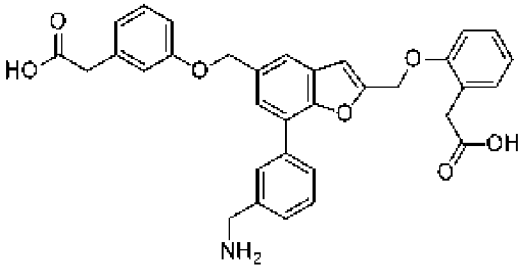
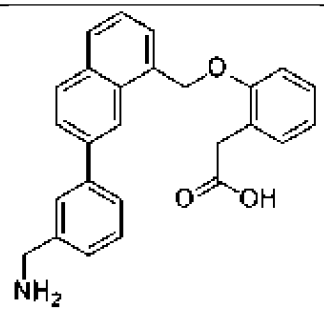
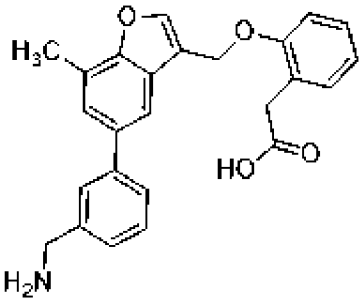
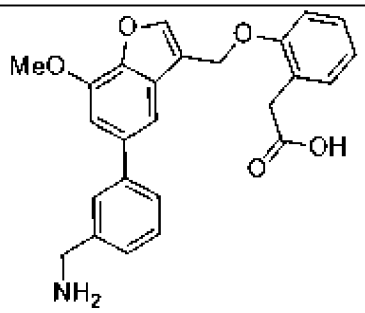
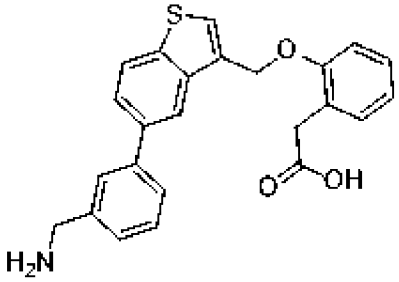
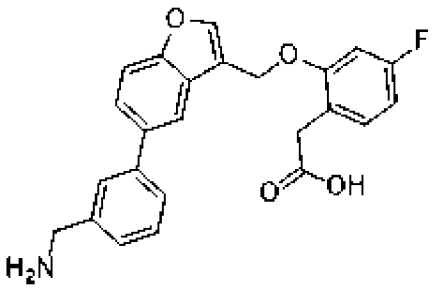
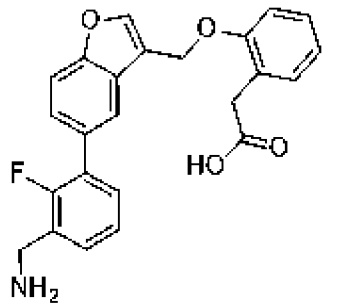
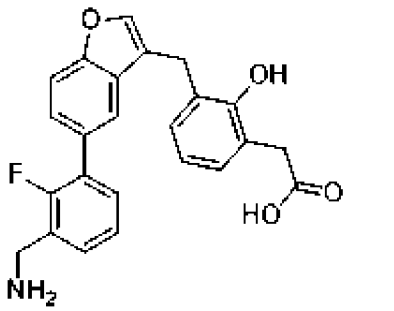
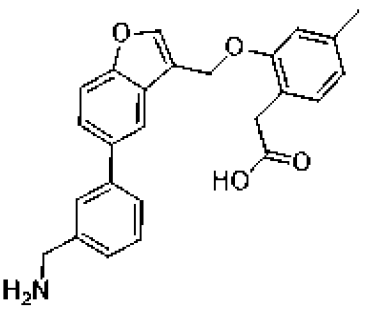
70. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:

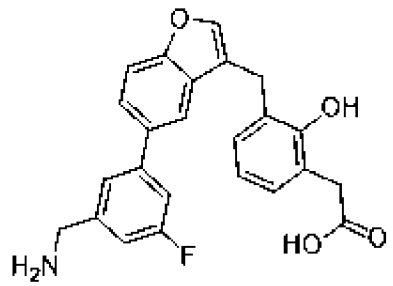
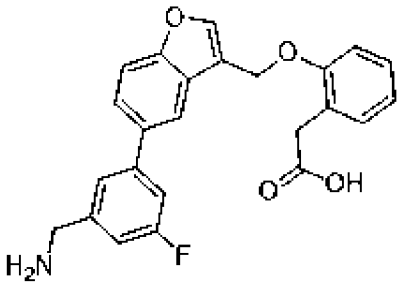
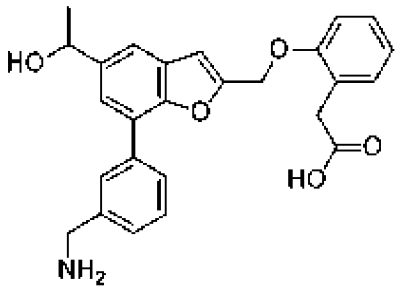
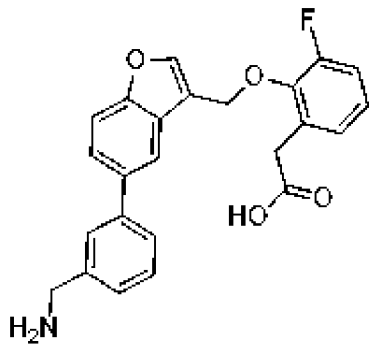
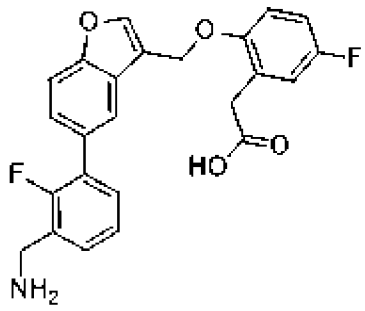
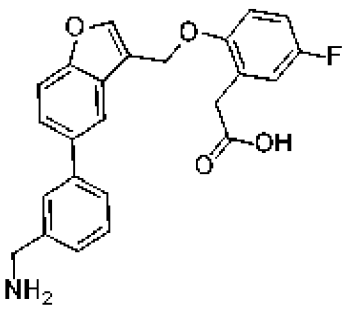
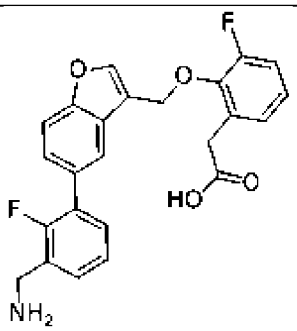
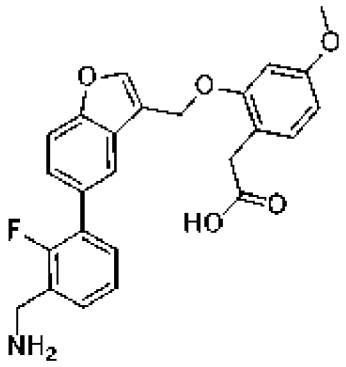
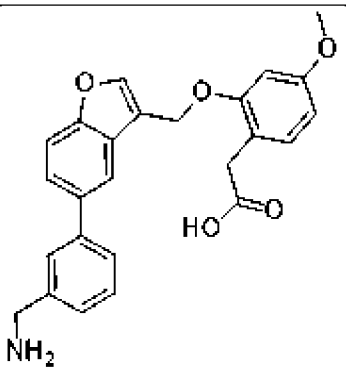
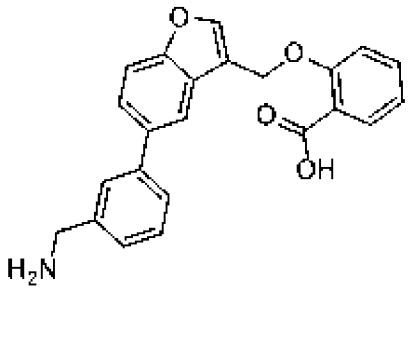


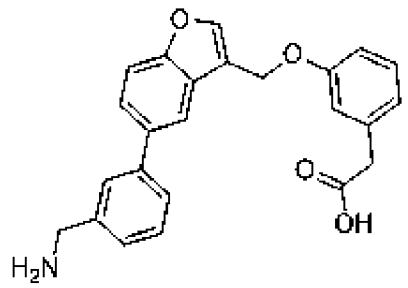
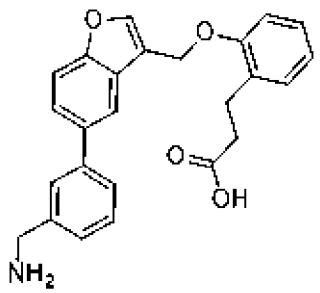
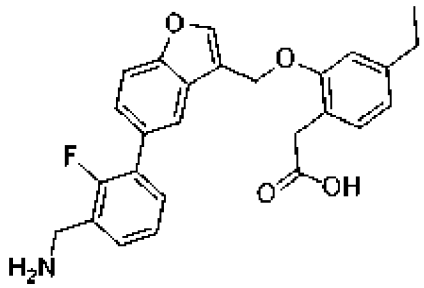
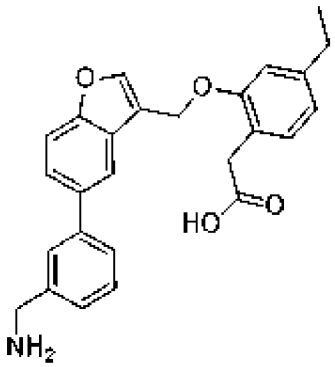
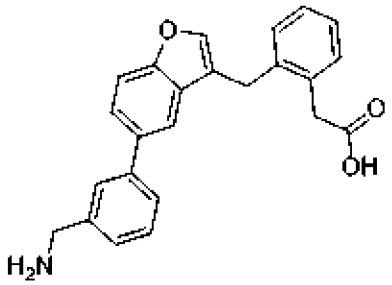
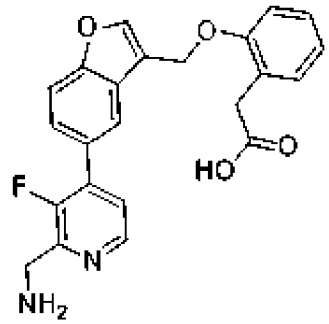
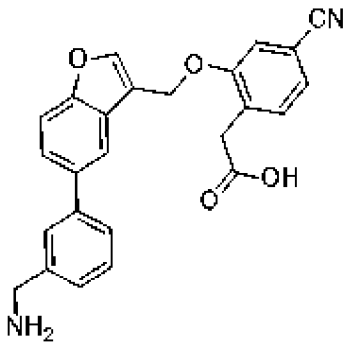
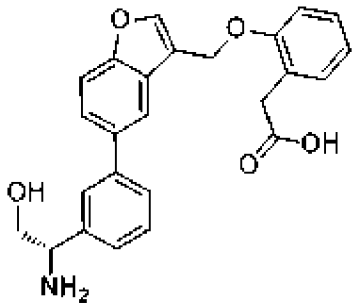
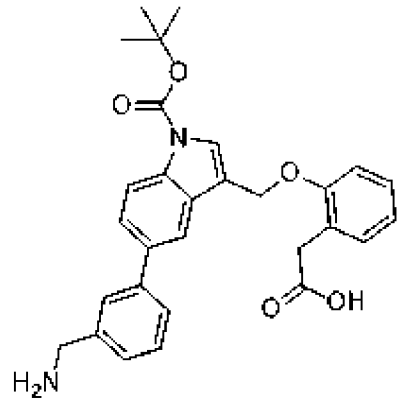
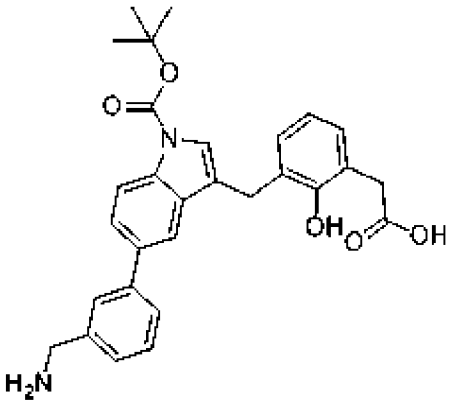
	
	
	
	
	
	

HO
O
NH2
OH
F
N
H
Ph

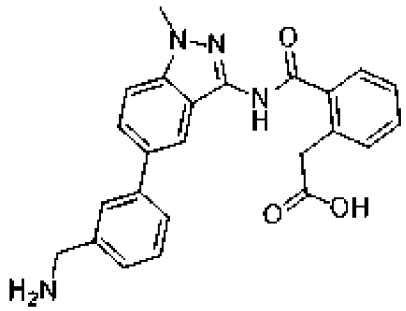
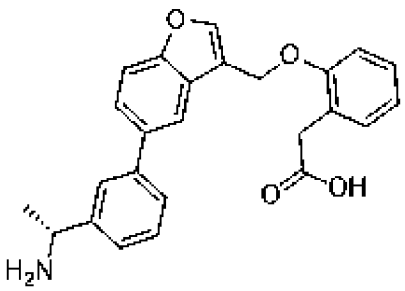
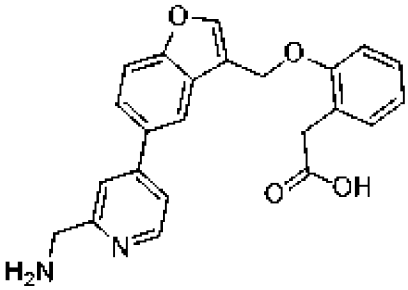
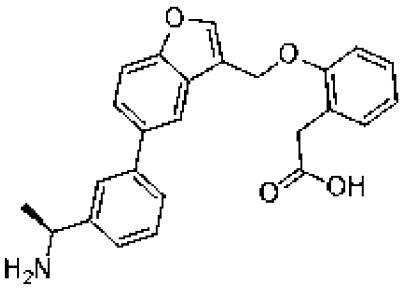
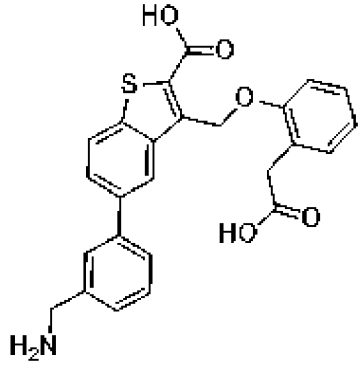
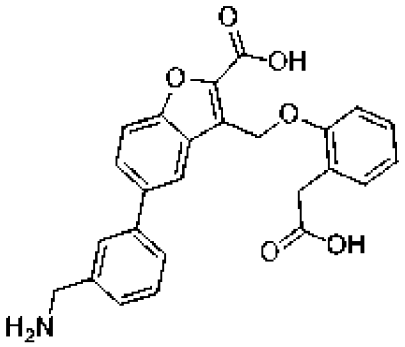
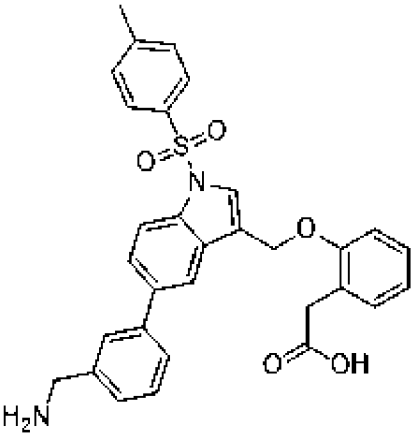
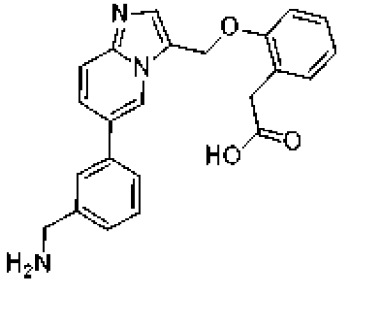
	
	
	
	
	

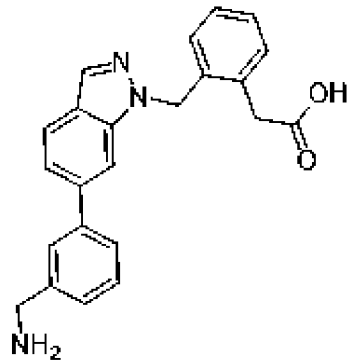
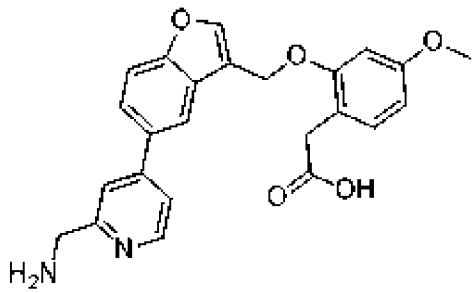
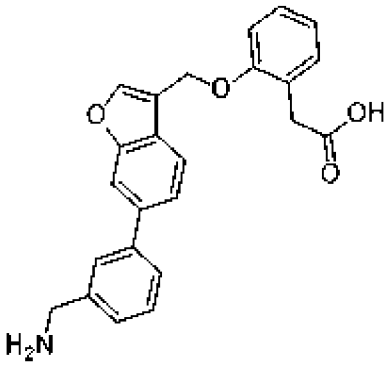
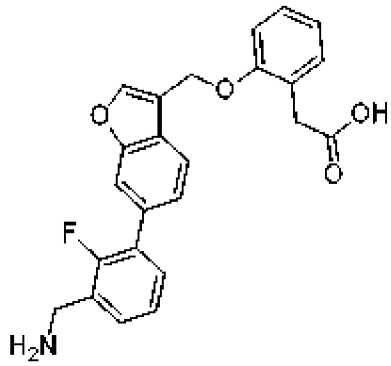
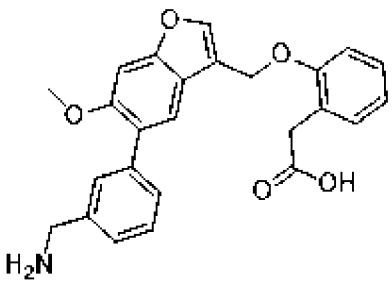
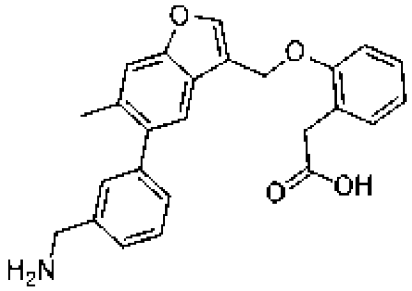
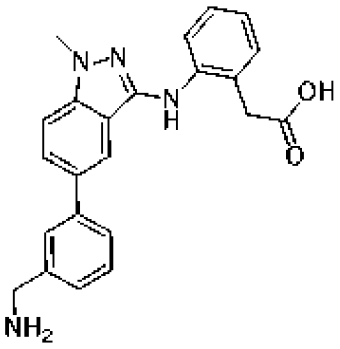
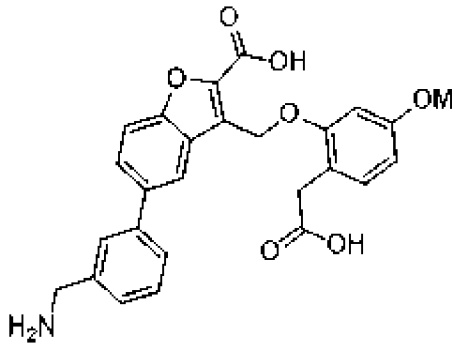
	
	
	
	
	

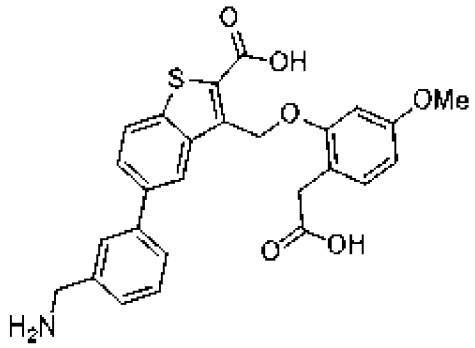
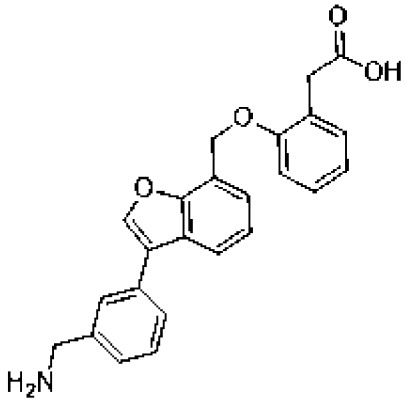
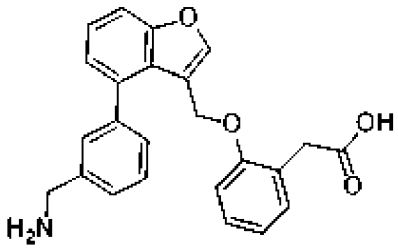
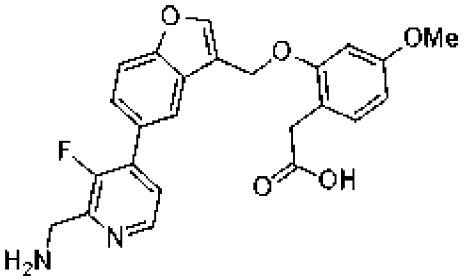
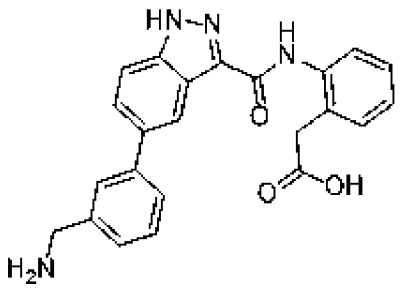
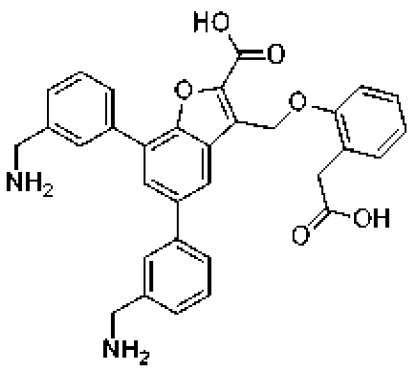
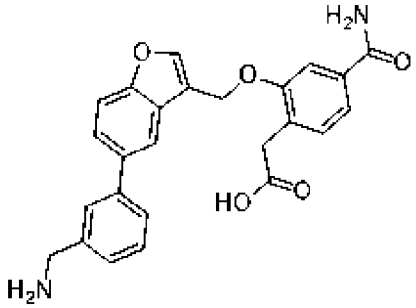
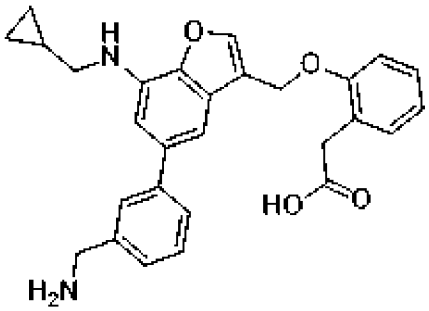
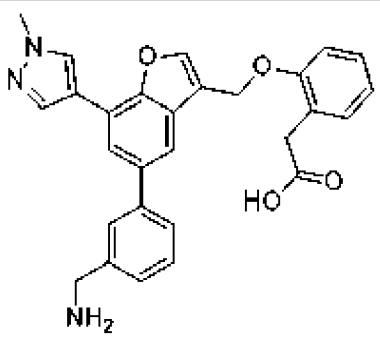
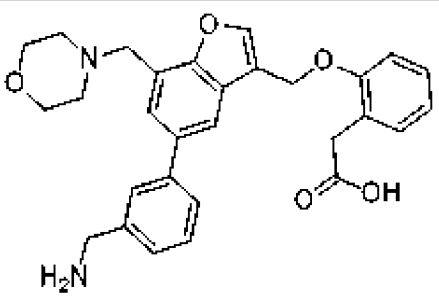
	
	
	
	
	

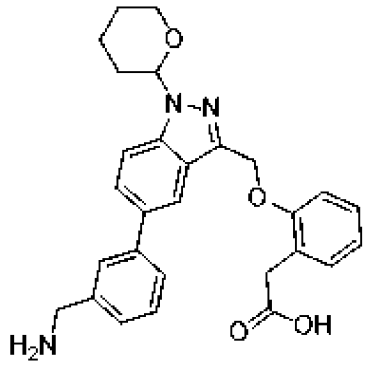
O
O
OH
H2N
NH2
F
HO
CN
N

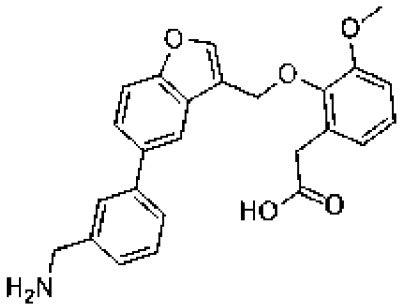
	
	
	
	

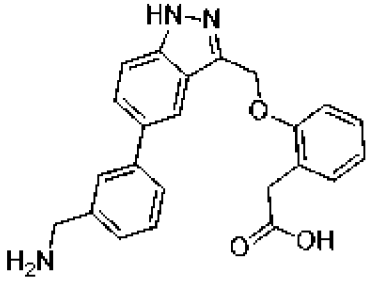
	
	
	
	

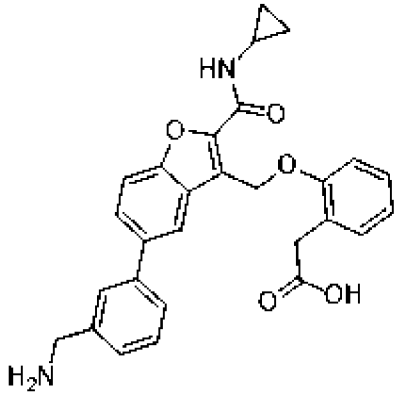
	
	
	
	
	

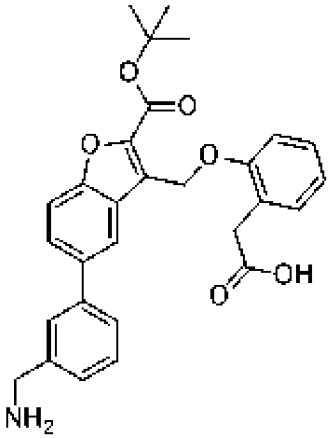
O
OH
S
OMe
O
O
OH
H2N
O
OH
O
O
O
OH
H2N
O
O
OMe
F
O
OH
N
H2N
HN
N
H
N
O
O
OH
H2N
HO
O
O
O
NH2
OH
NH2
H2N
O
O
O
HO
H2N
H
N
O
O
HO
H2N
N
N
O
O
HO
NH2
N
O
O
O
OH
H2N

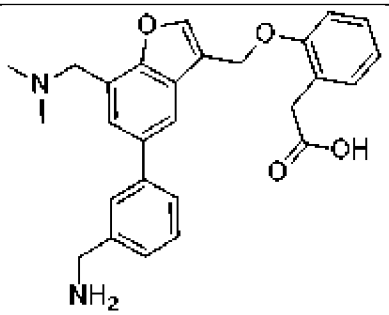


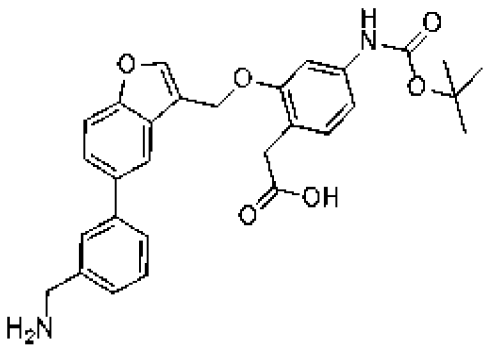


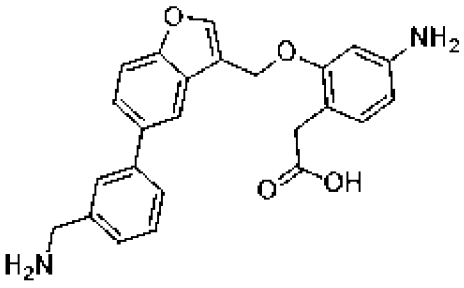


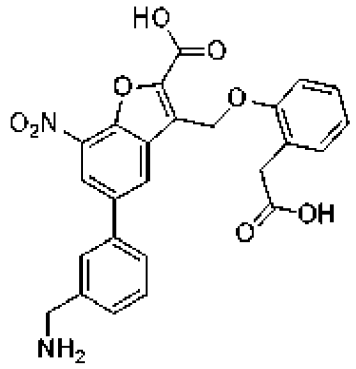
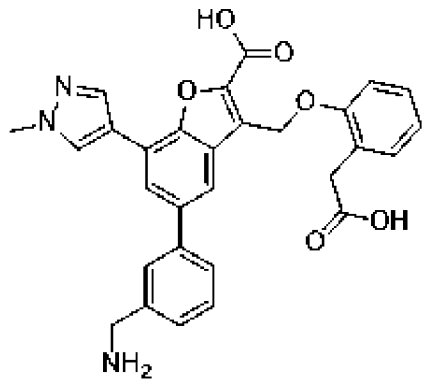
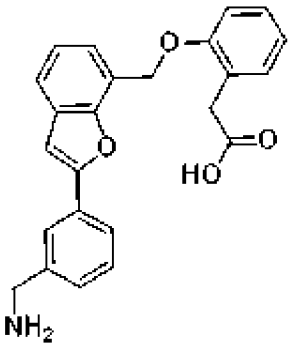
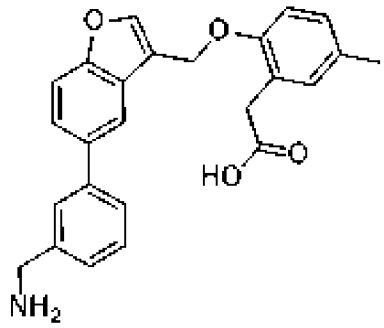
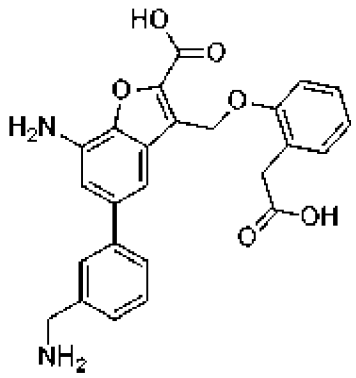
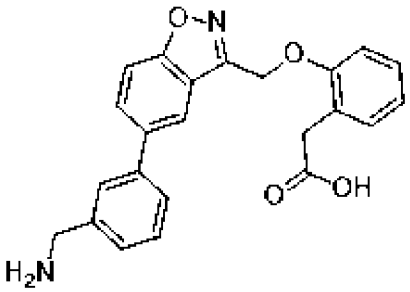
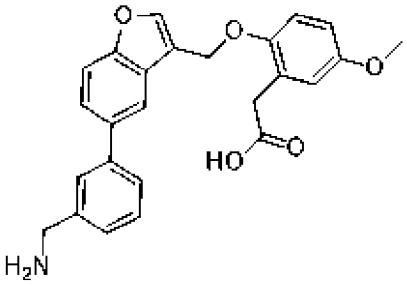
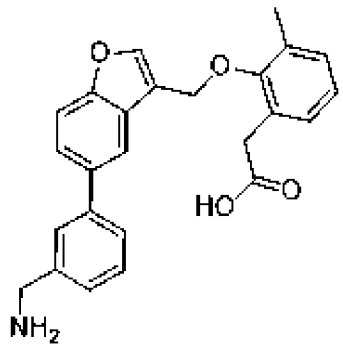


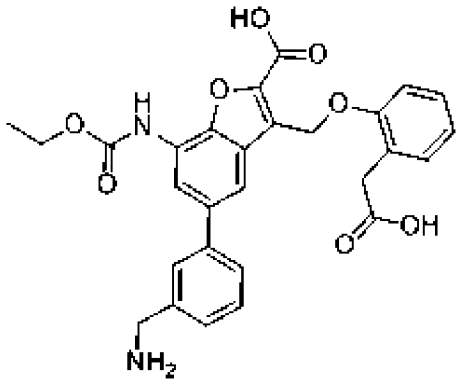
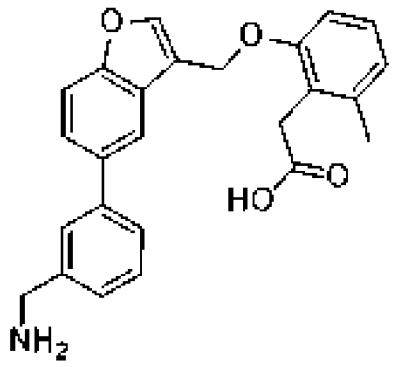
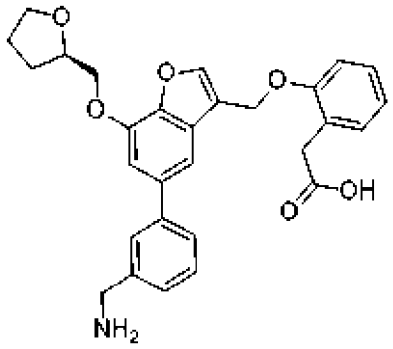
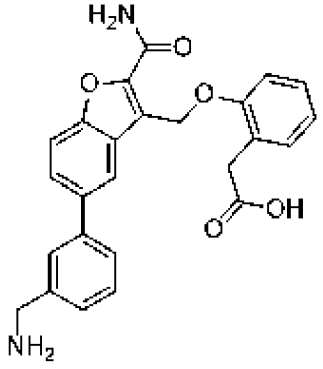
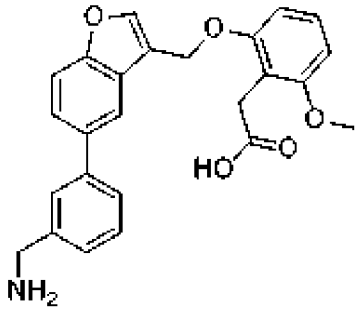
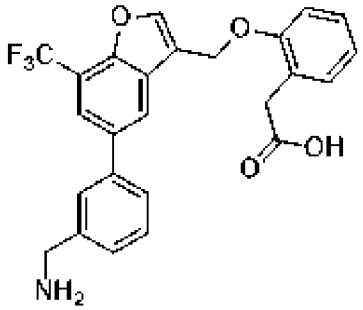
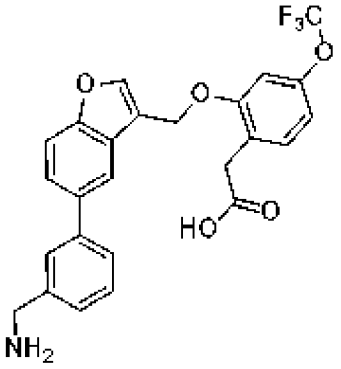
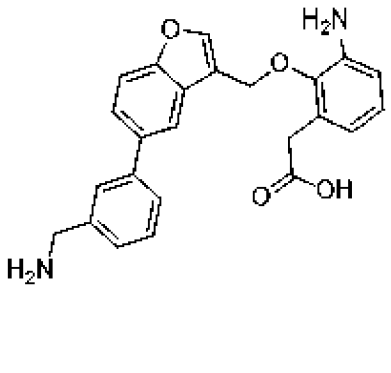


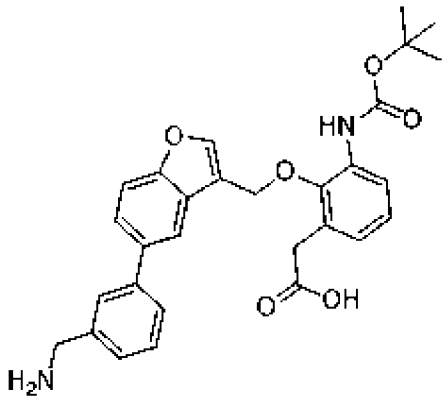
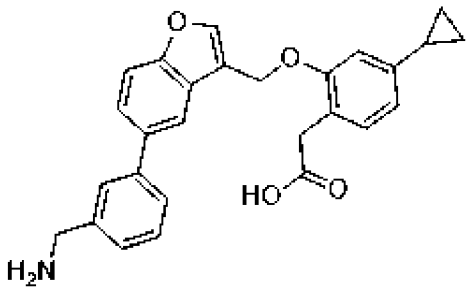
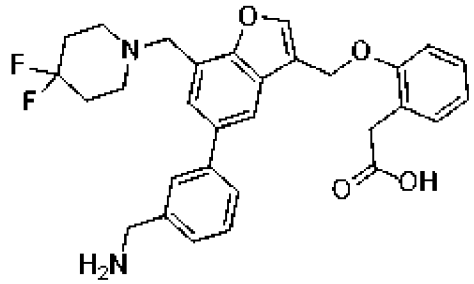
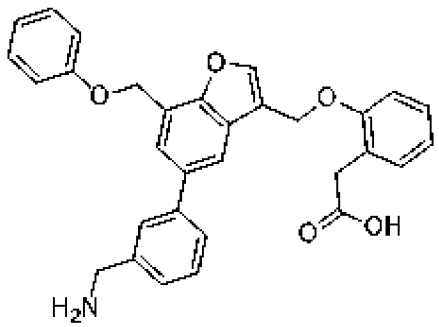
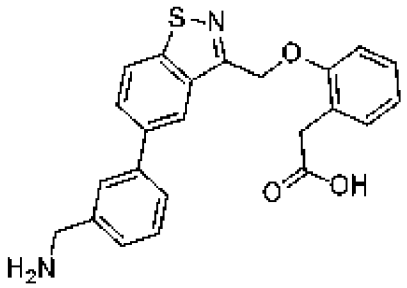
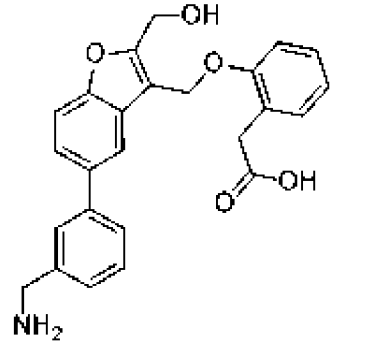
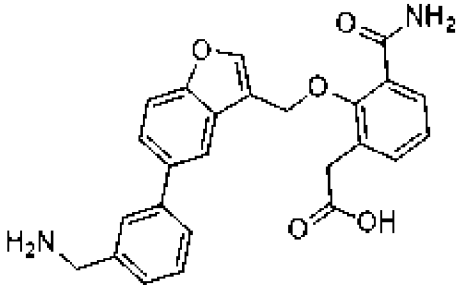




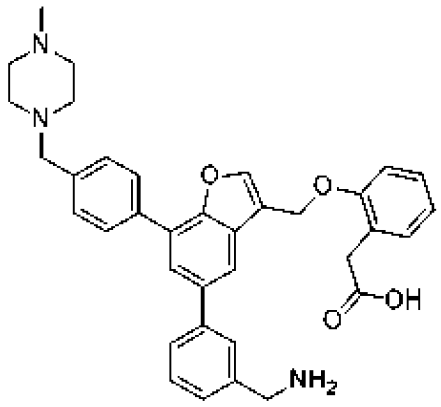
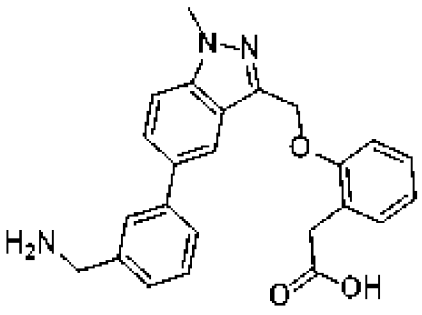
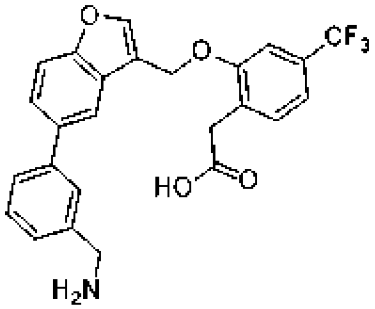
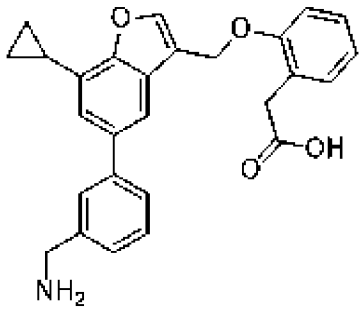
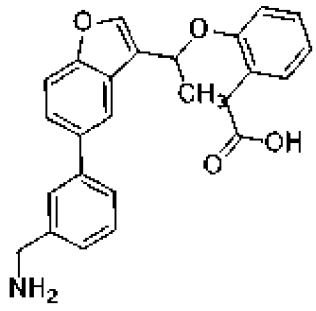
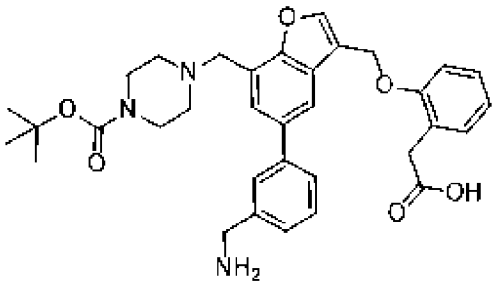
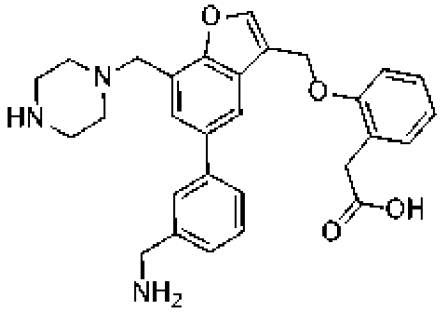
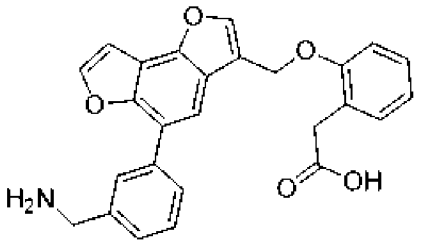
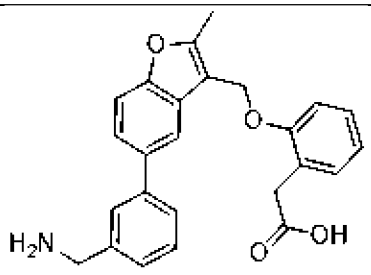
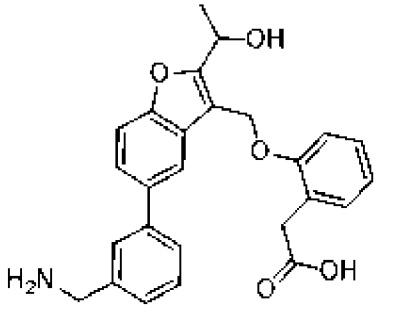


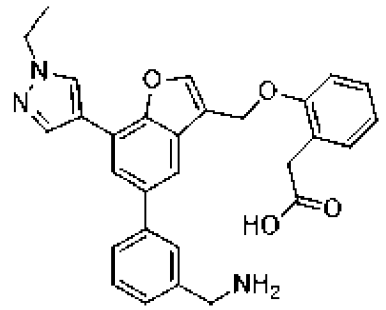
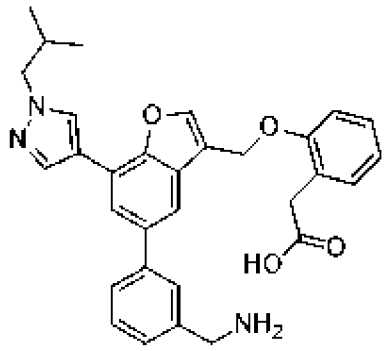
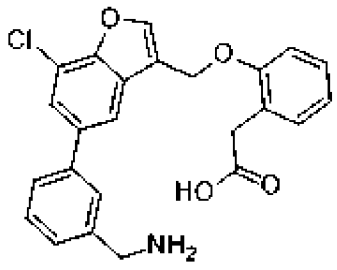
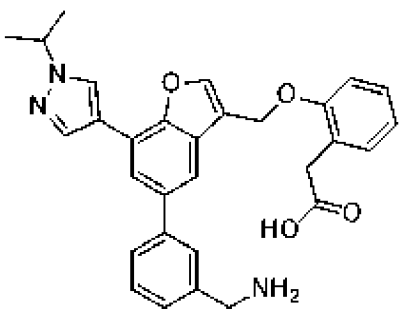
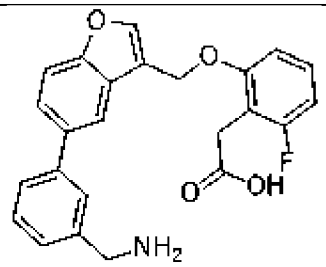
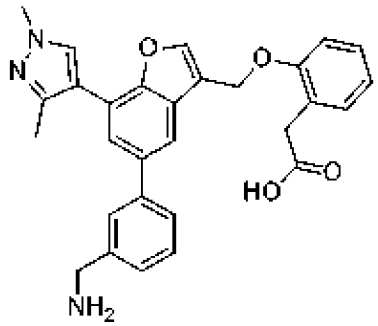
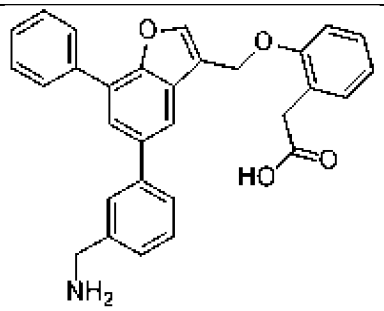
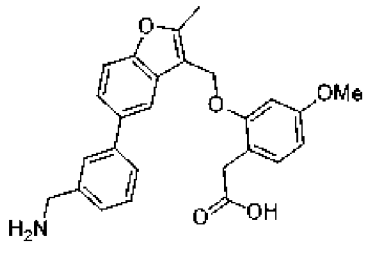
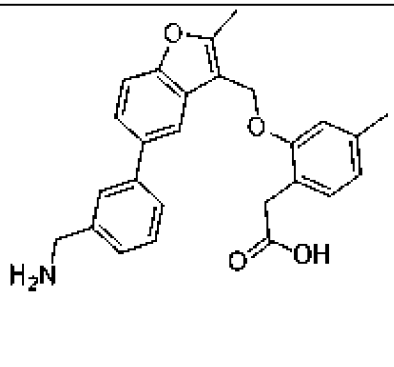
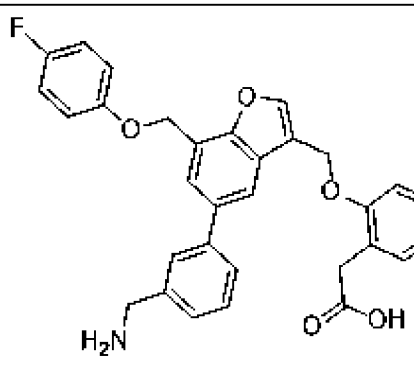
	
	
	
	

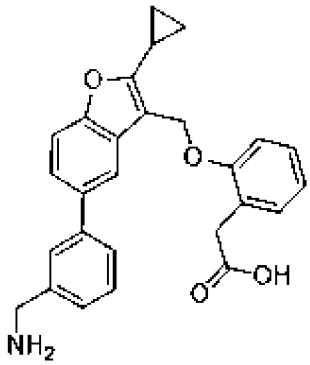
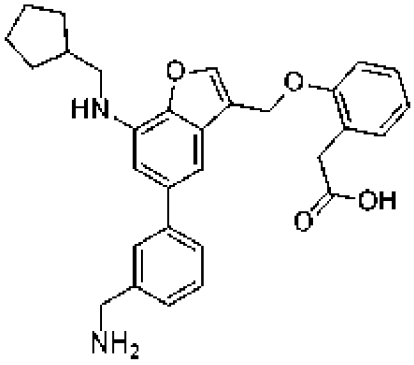
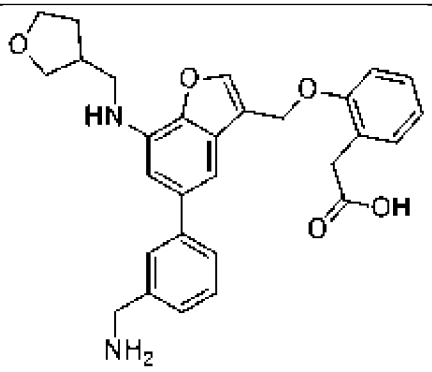
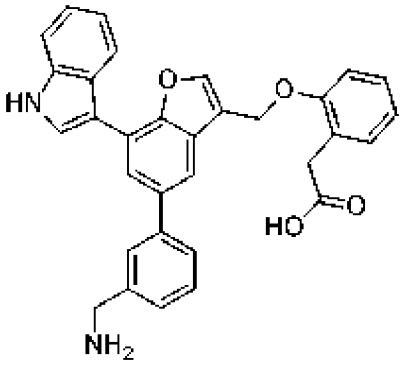
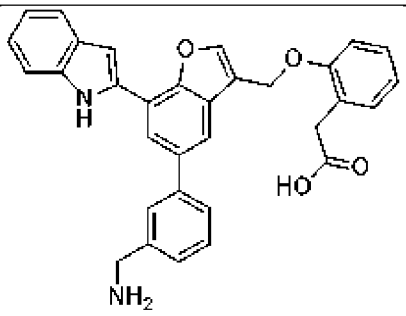
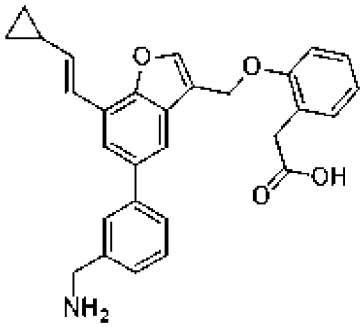
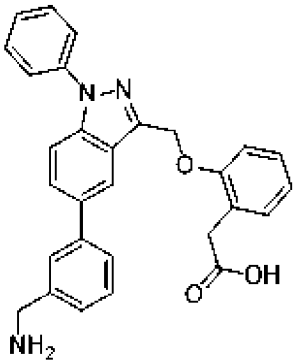
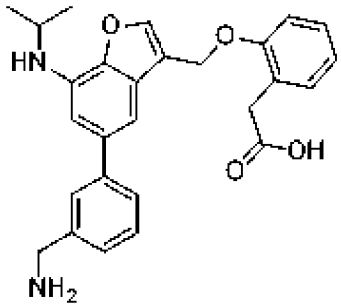
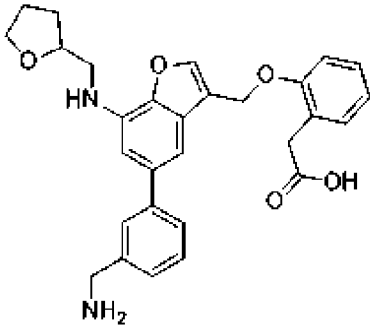
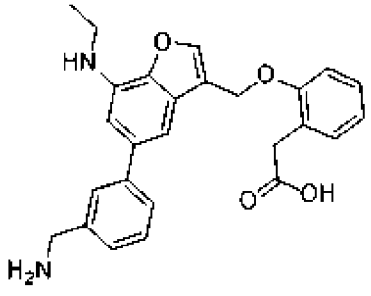
	
	
	
	

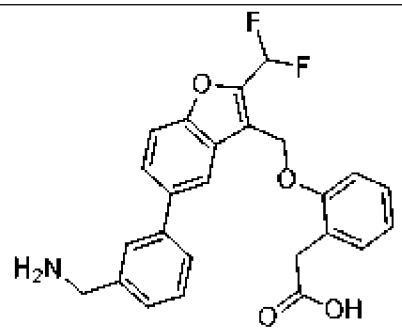
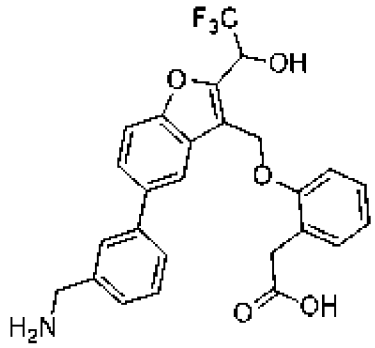
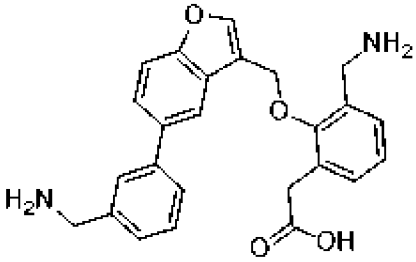
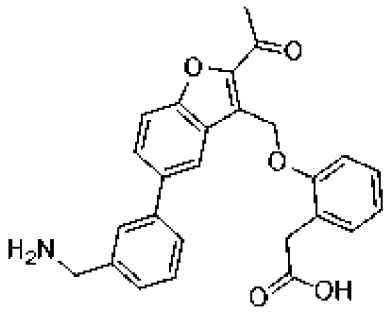
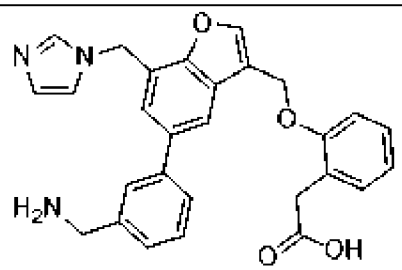
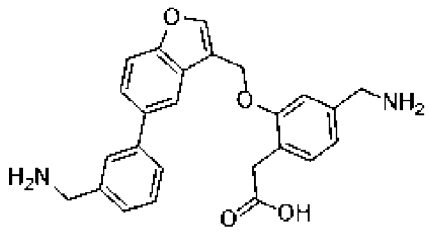
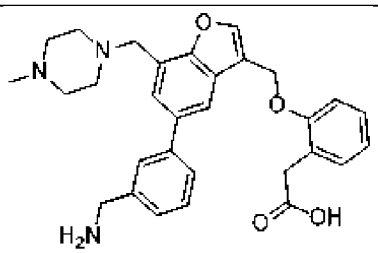
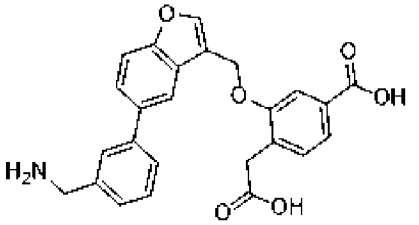
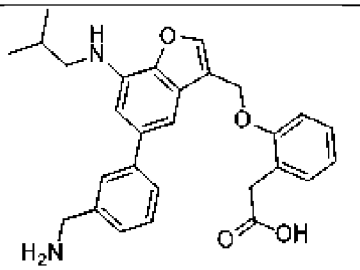
NC

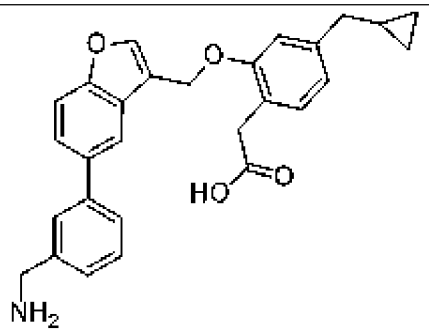
N
N
O
O
OH
NH2
N-N
H2N
CF3
HO
CH3
HN

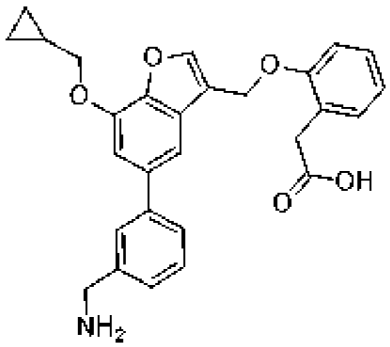
	
	
	
	
	

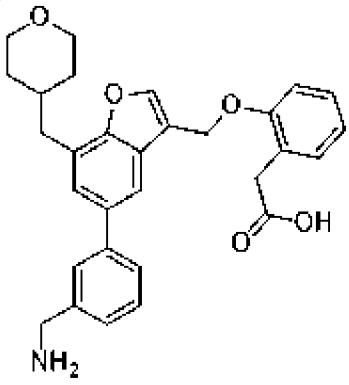











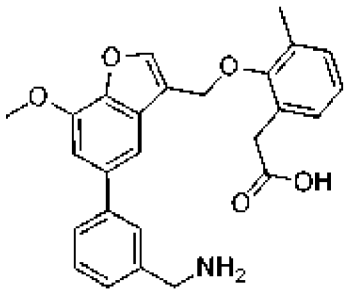
	
	
	
	
	

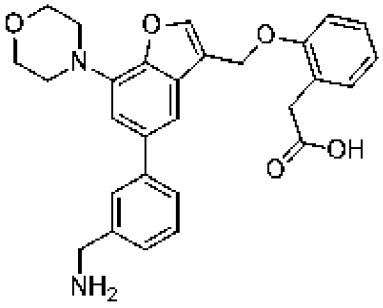
F
F
O
O
H2N
O
OH
F3C
OH
O
O
H2N
O
OH
O
NH2
O
H2N
O
OH
O
O
H2N
O
OH
N
N
O
O
H2N
O
OH
O
NH2
H2N
O
OH
N
N
O
O
H2N
O
OH
O
OH
H2N
O
OH
H
N
O
O
H2N
O
OH
H
N
O
O
H2N
O
OH

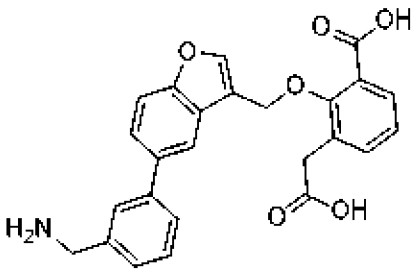


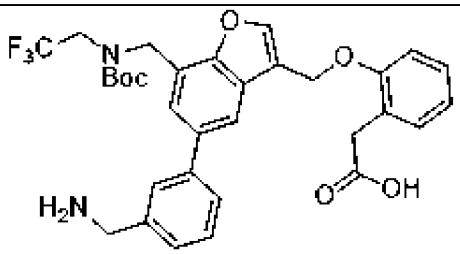


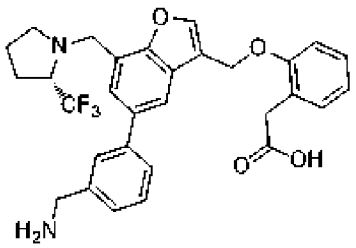


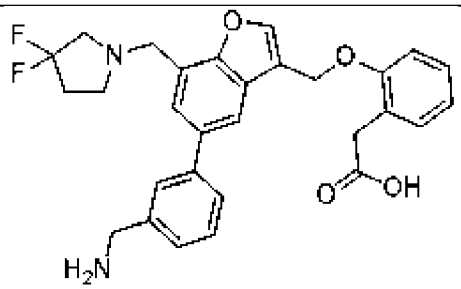


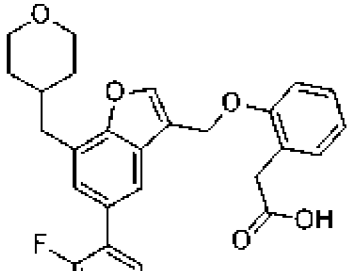


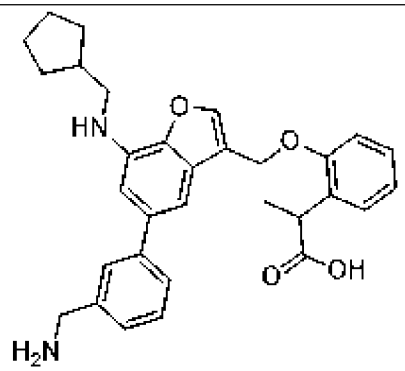
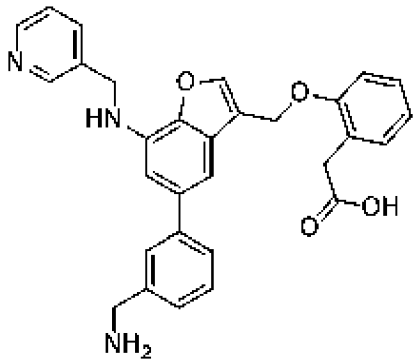
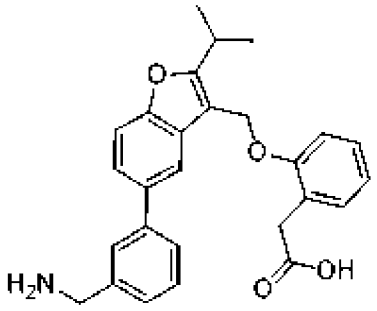
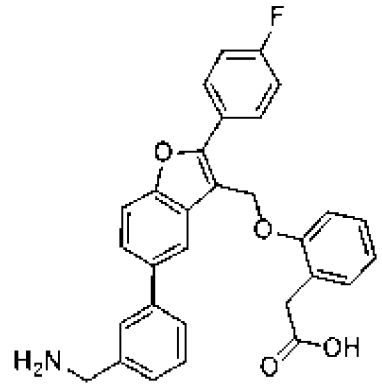
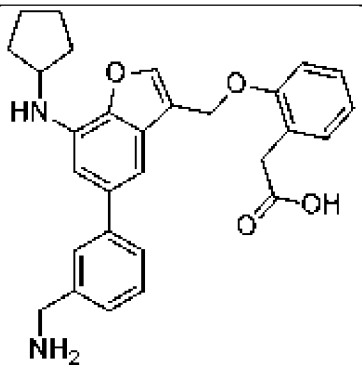
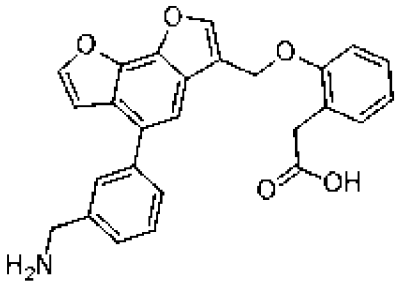
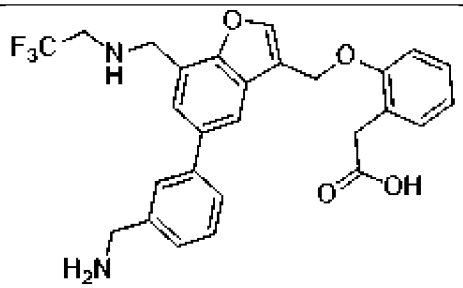
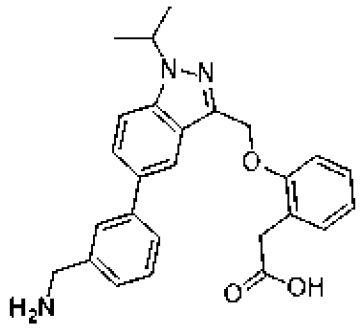


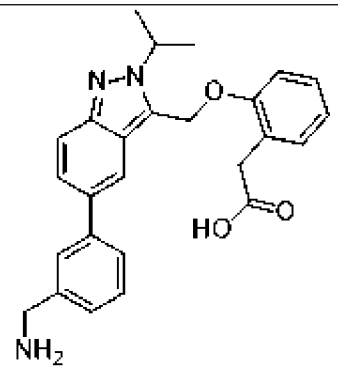
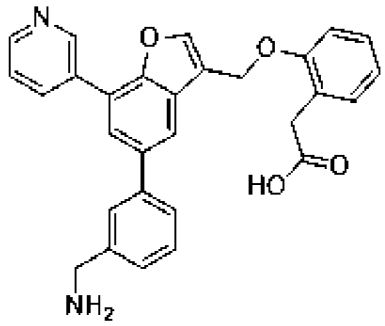
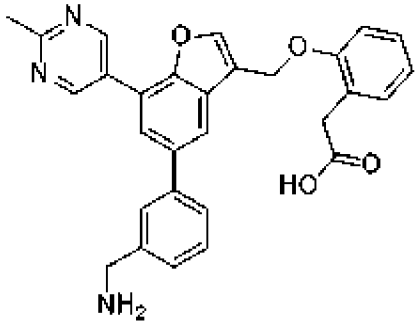
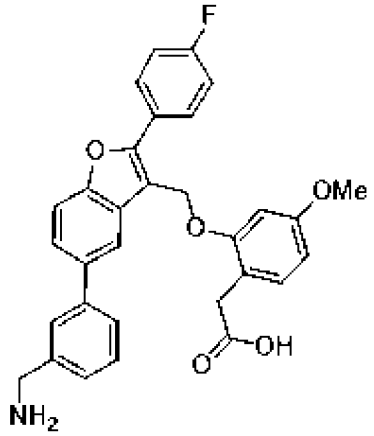
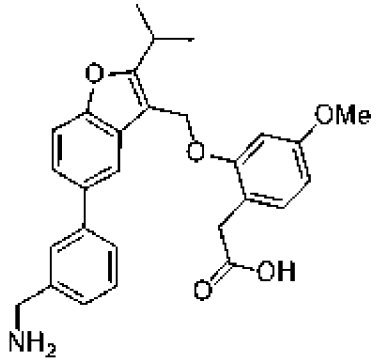
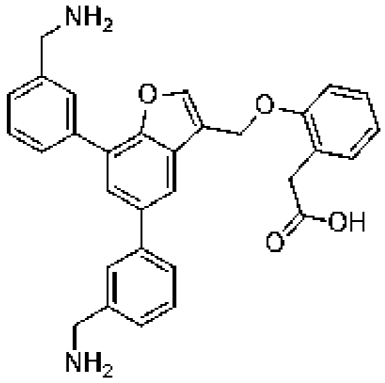
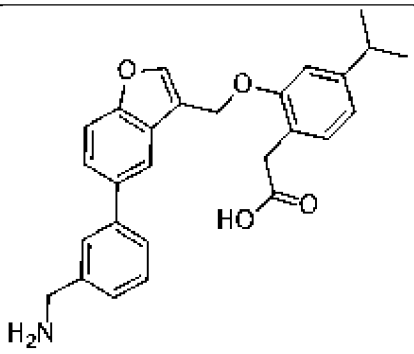
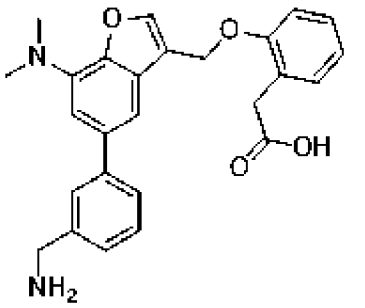




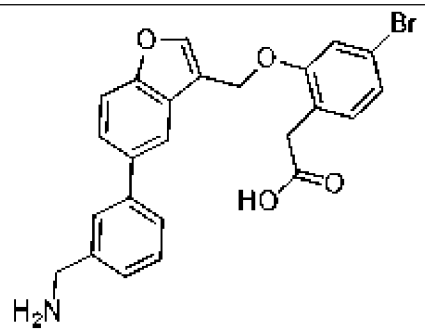
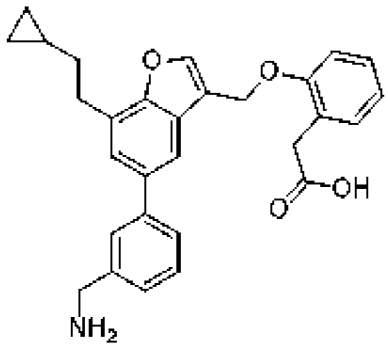
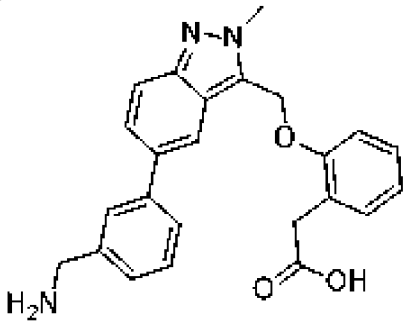
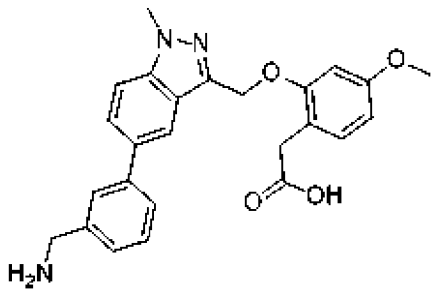
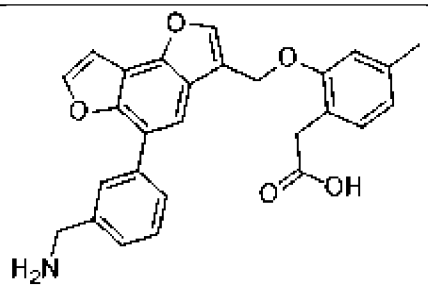
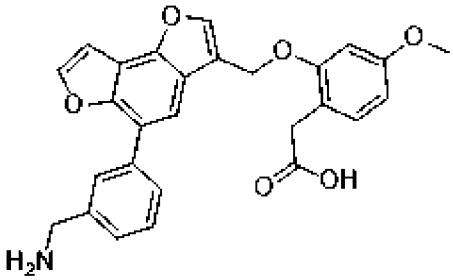
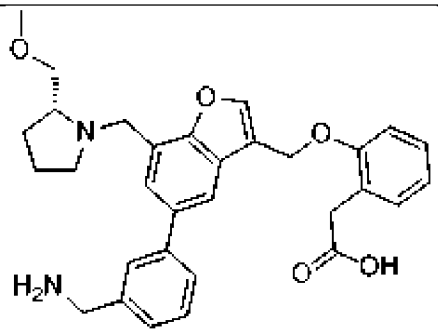
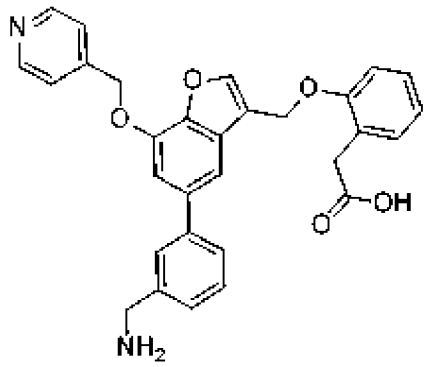
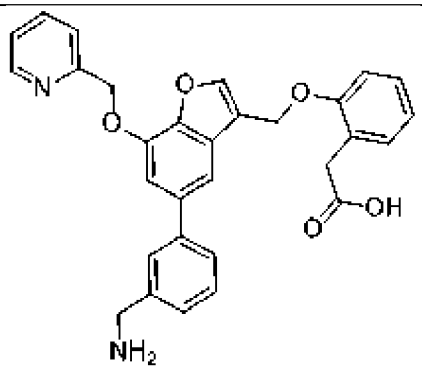
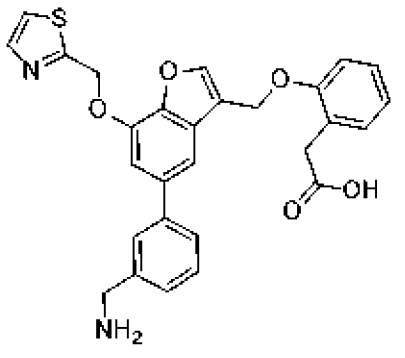


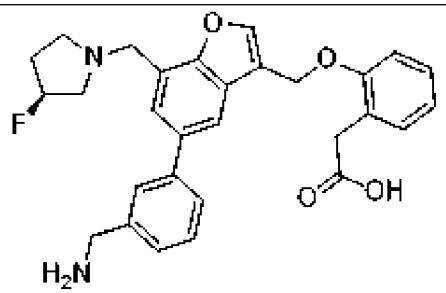
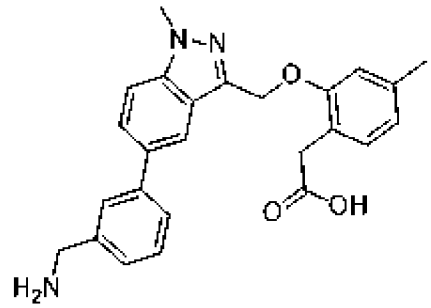
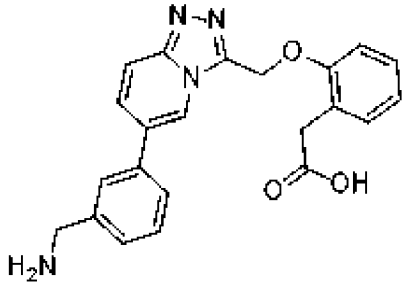
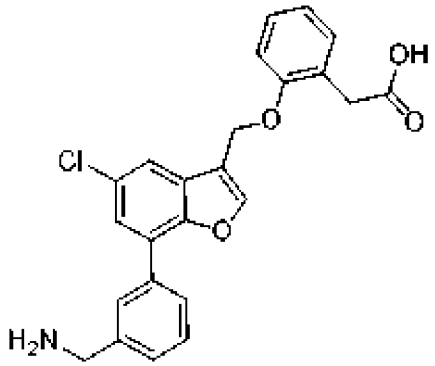
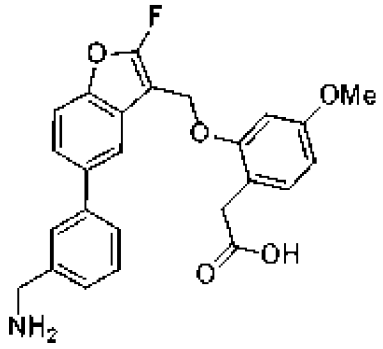
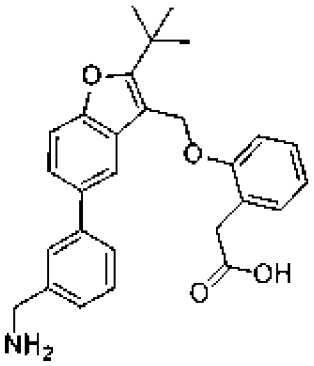
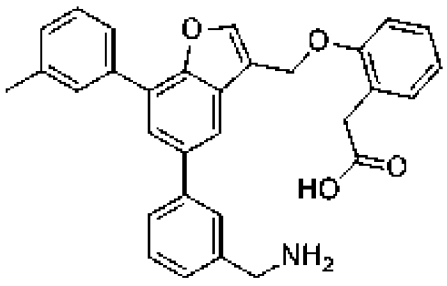
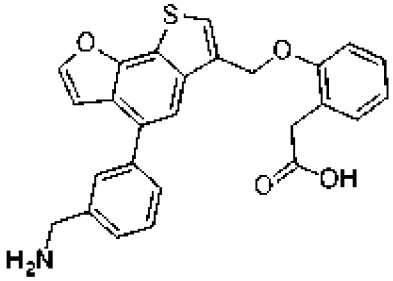
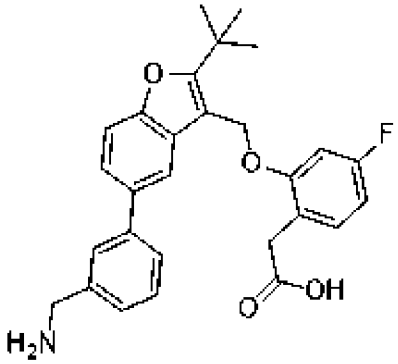
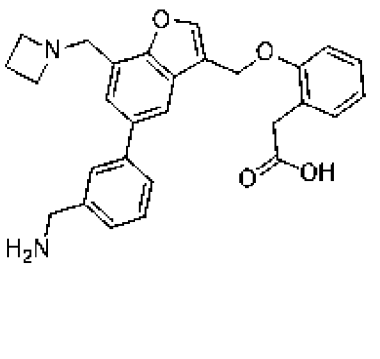


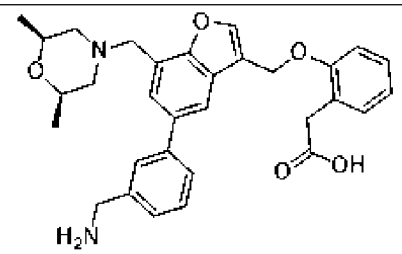
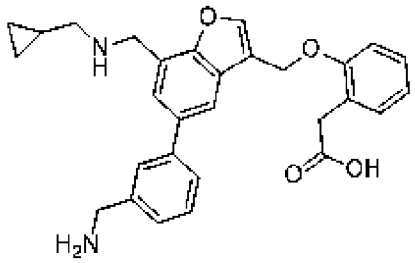
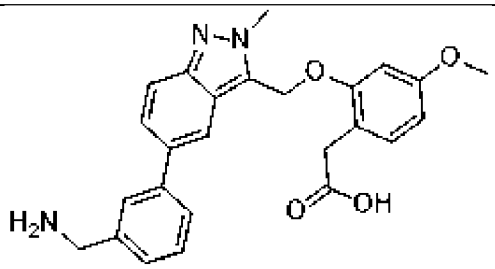
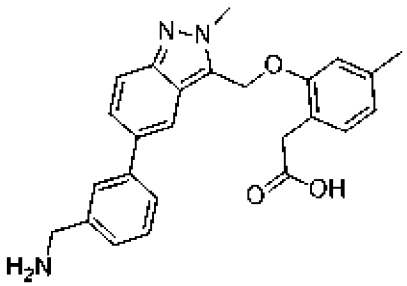
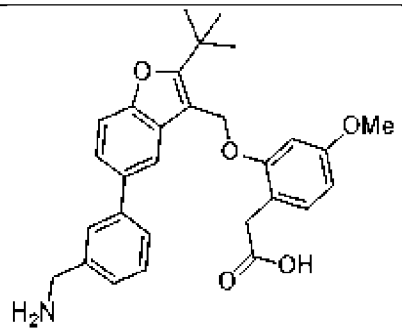
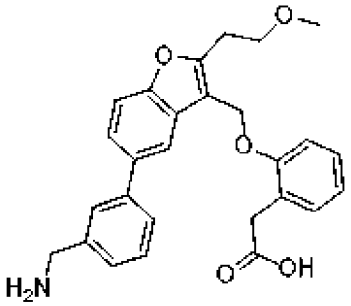
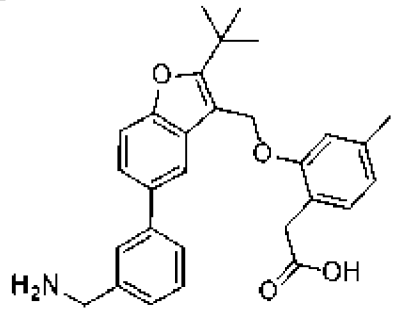
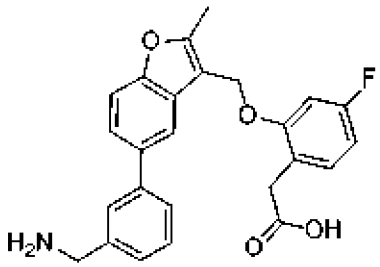
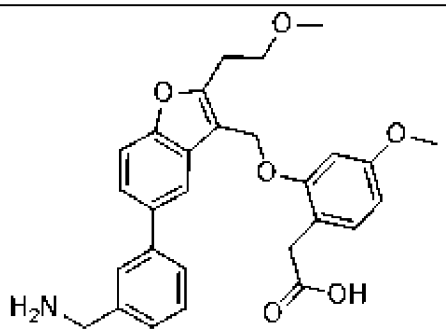
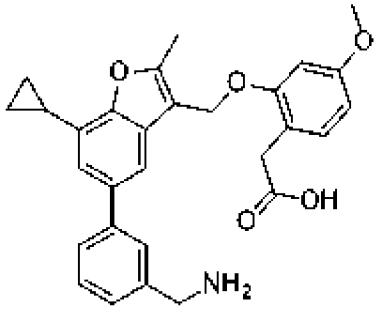
	
	
	
	

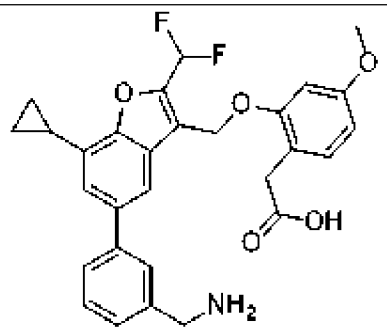
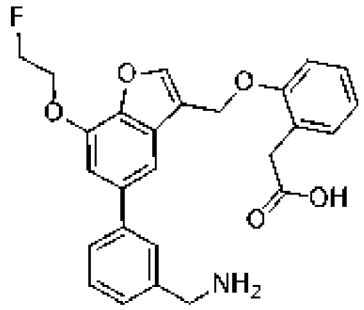
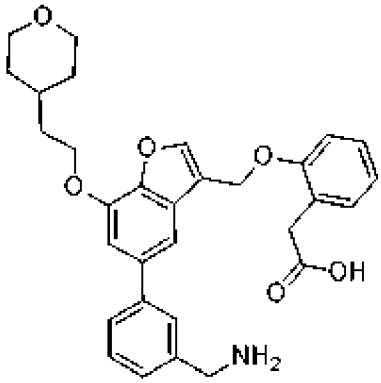
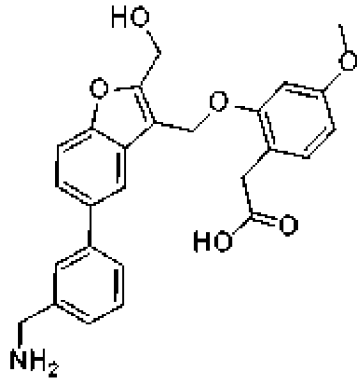
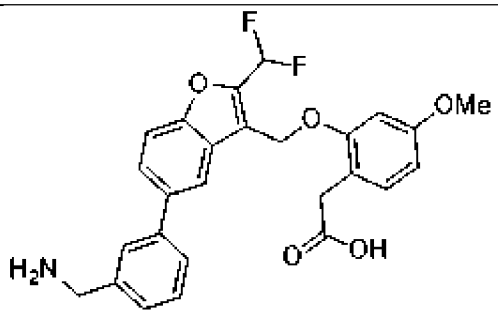
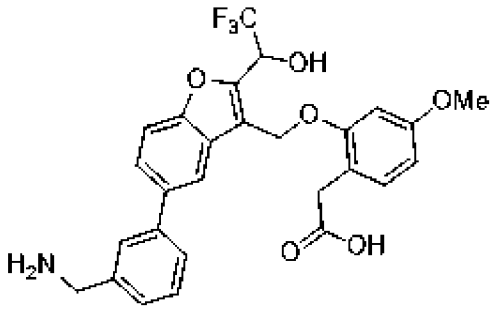
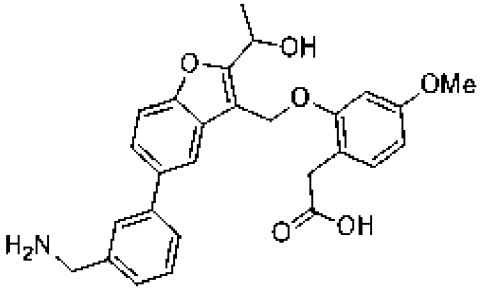
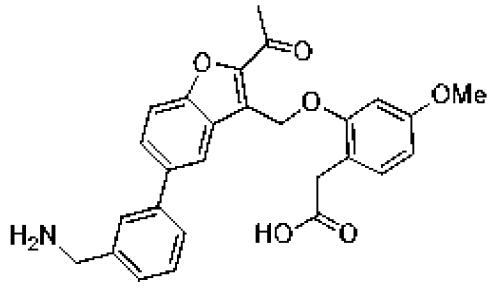
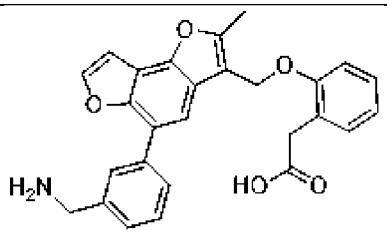
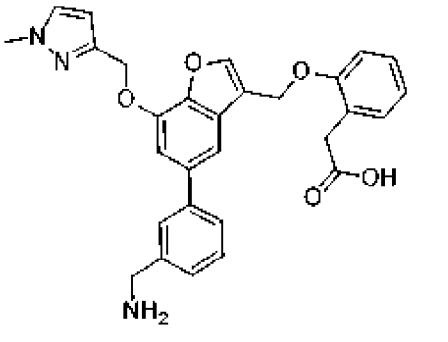
N
O
HO
O
NH2
F
OMe
OH
H2N

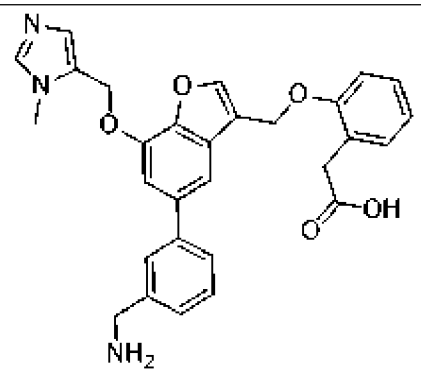
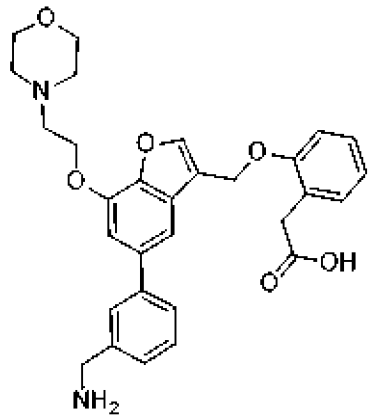
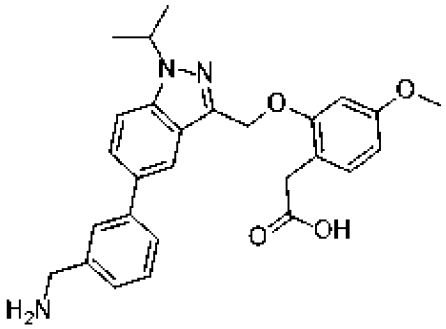
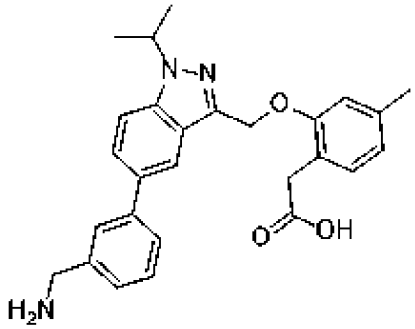
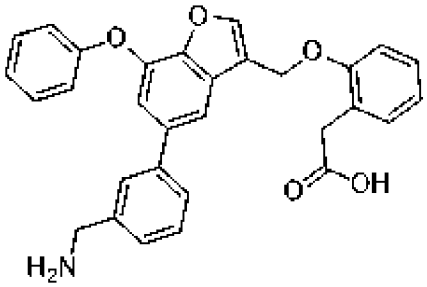
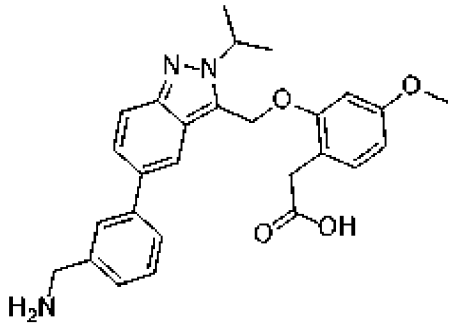
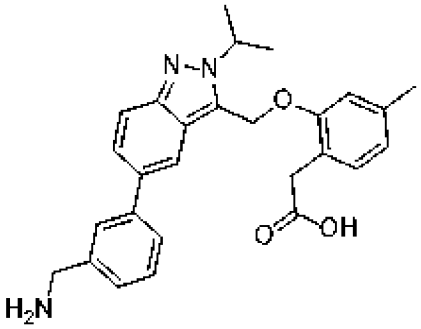
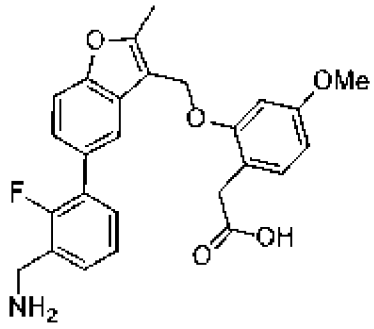
	
	
	
	
	

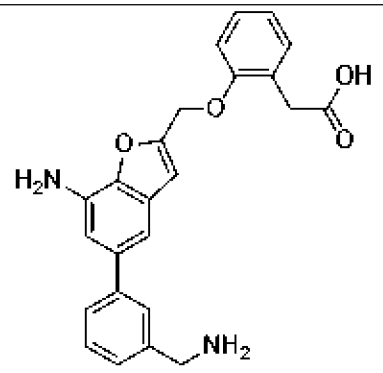
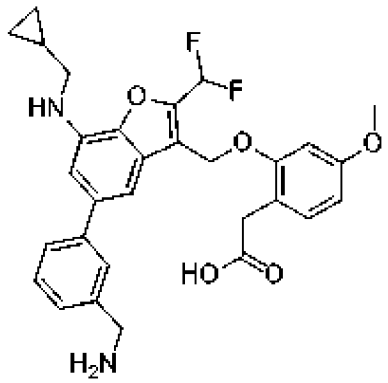
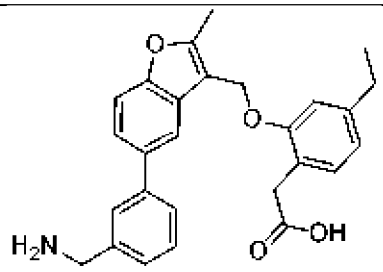
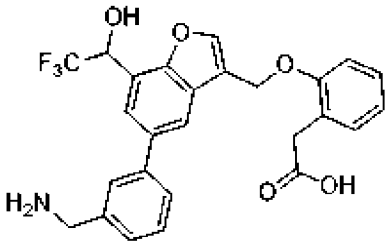
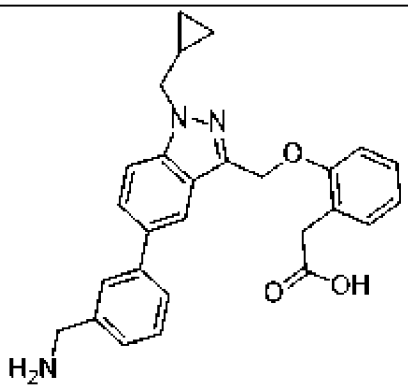
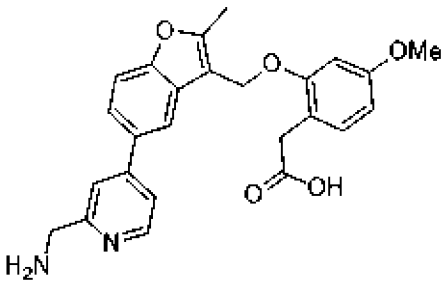
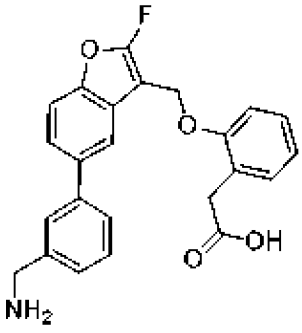
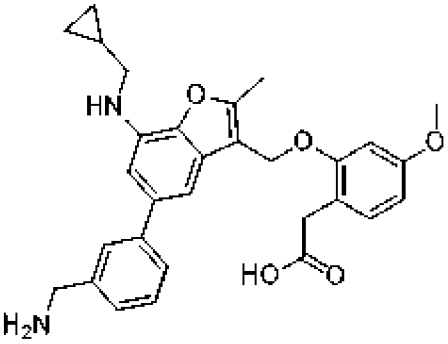
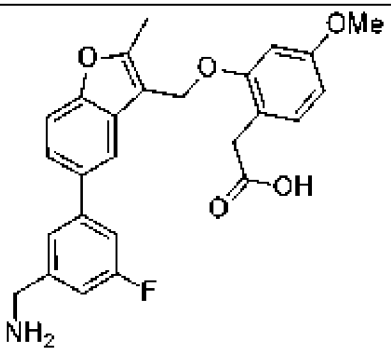
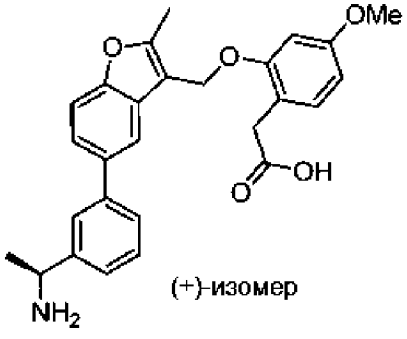
	
	
	
	
	

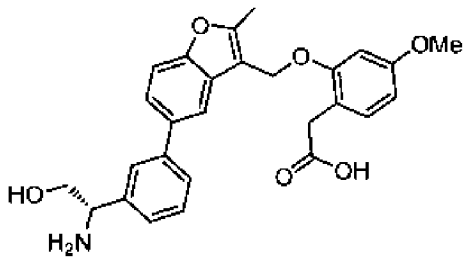
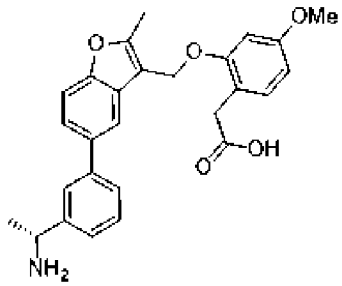
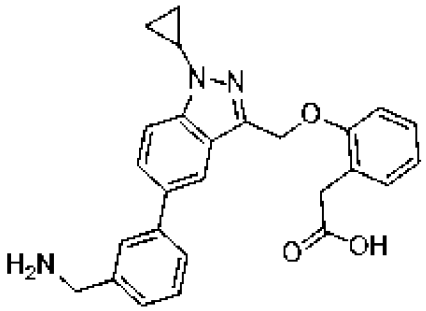
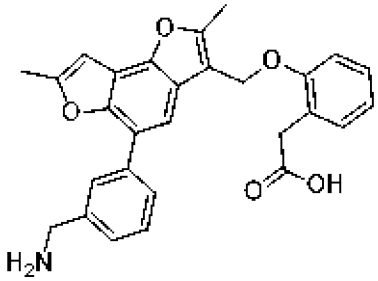
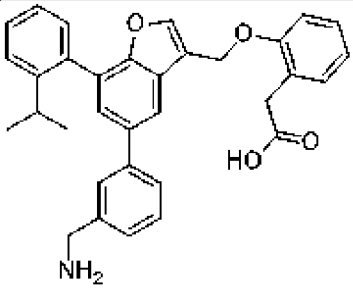
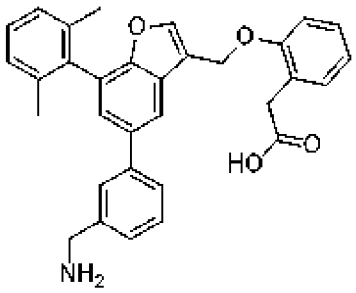
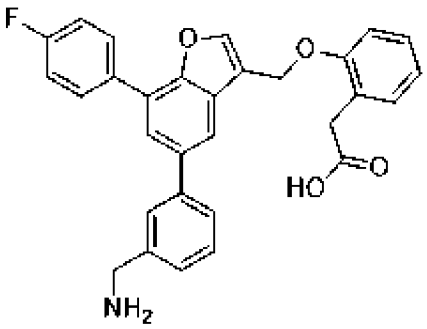
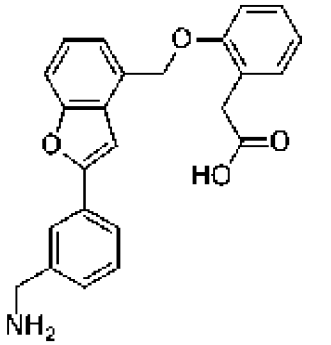
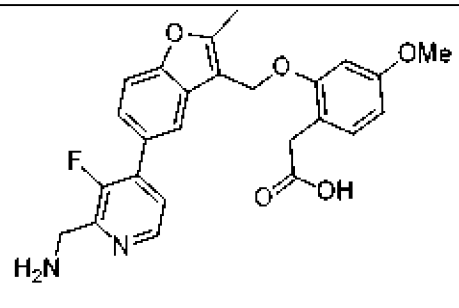
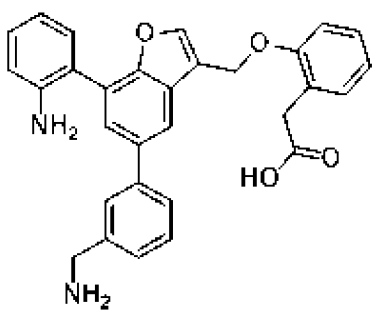
N
O
OH
H2N
N-N
OMe
F
NH2

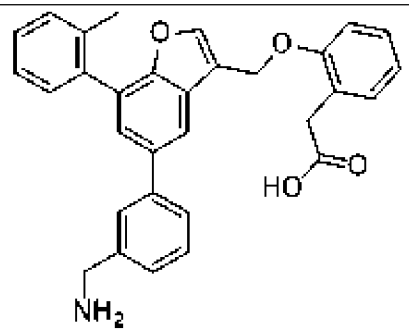
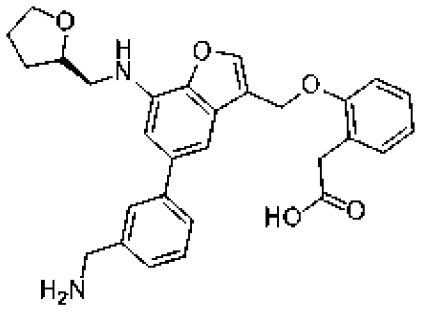
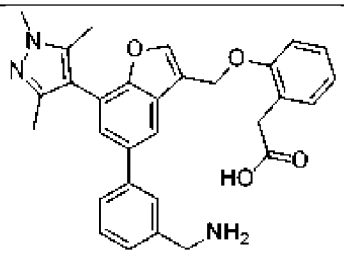
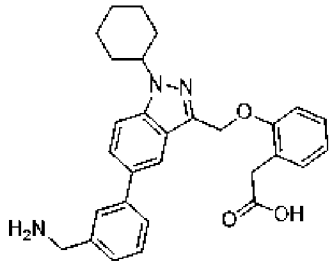
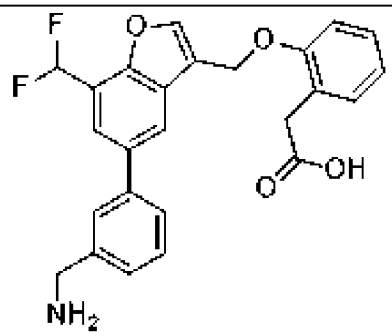
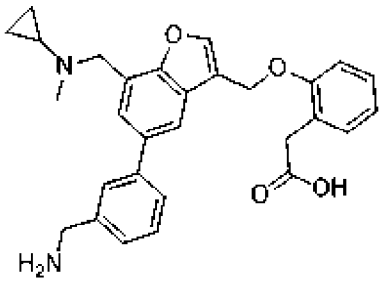
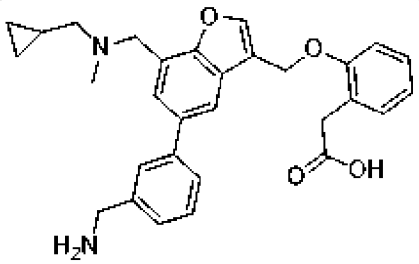
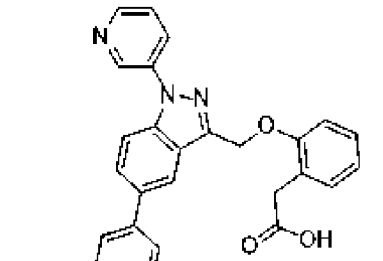
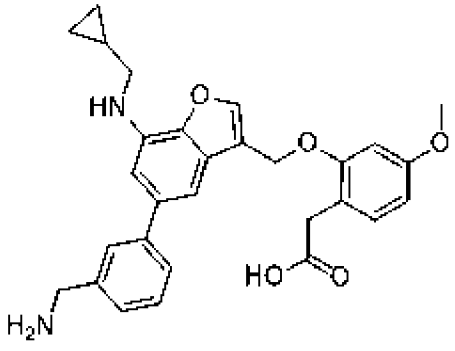
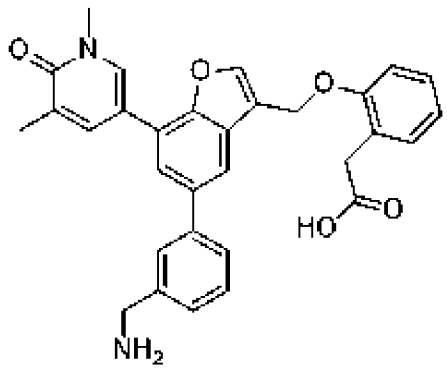
	
	
	
	
	

F
F
O
O
O
OH
NH2
F
O
O
O
OH
NH2
O
O
O
O
OH
NH2
HO
O
O
O
HO
O
NH2
F
F
O
O
OMe
H2N
O
OH
F3C
OH
O
O
OMe
H2N
O
OH
OH
O
O
OMe
H2N
O
OH
O
O
O
OMe
H2N
HO
O
O
O
O
H2N
HO
O
N
N
O
O
O
OH
NH2

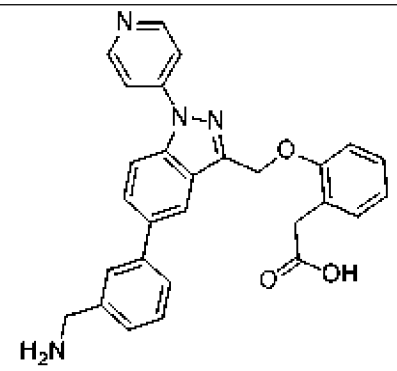
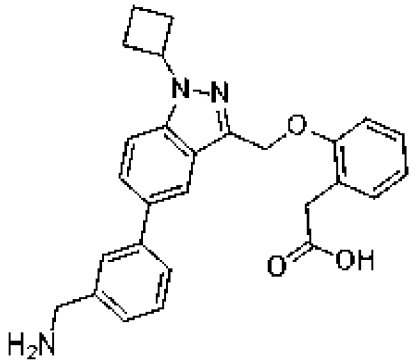
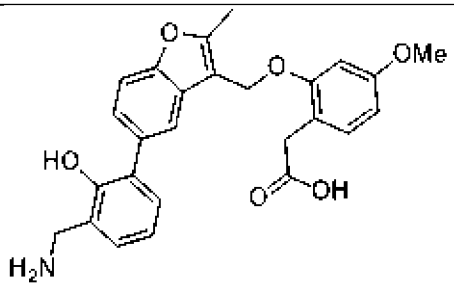
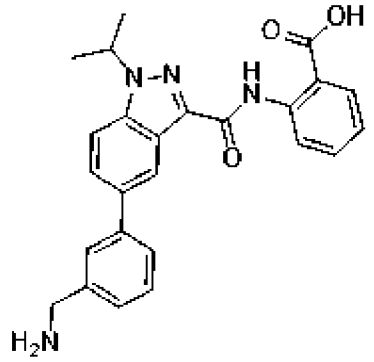
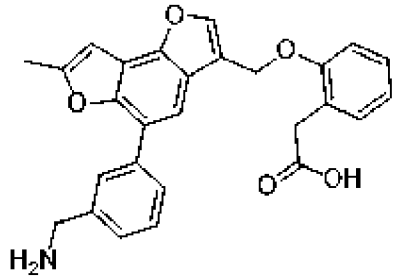
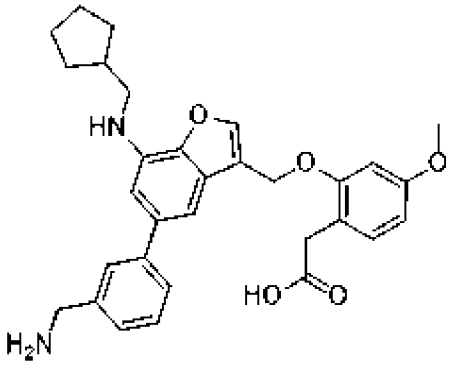
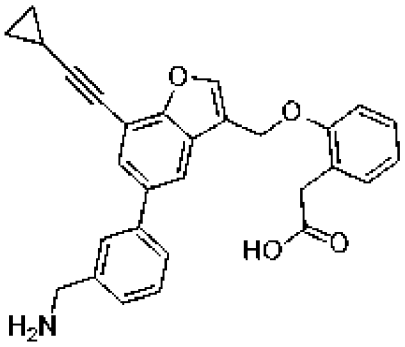
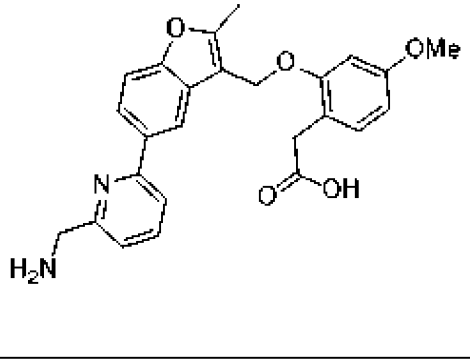
	
	
	
	

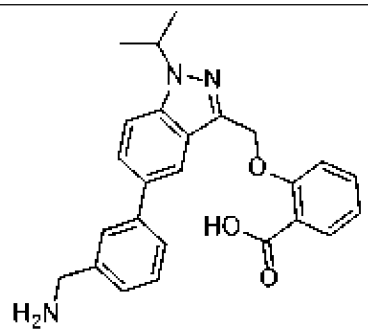
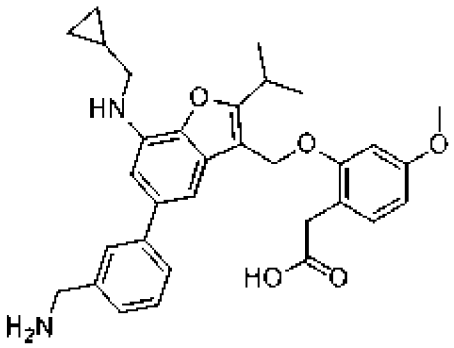
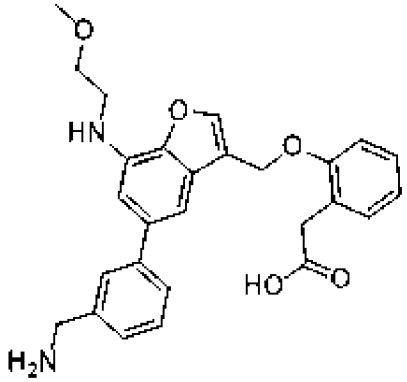
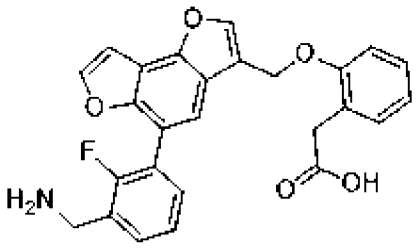
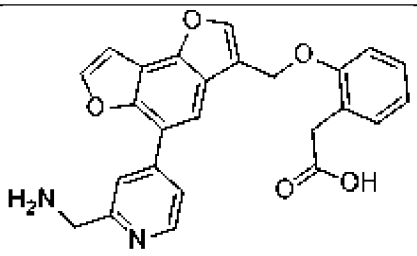
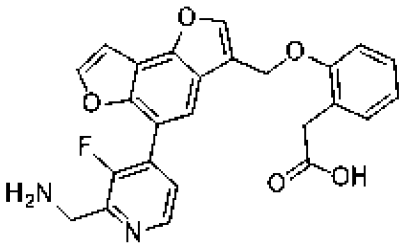
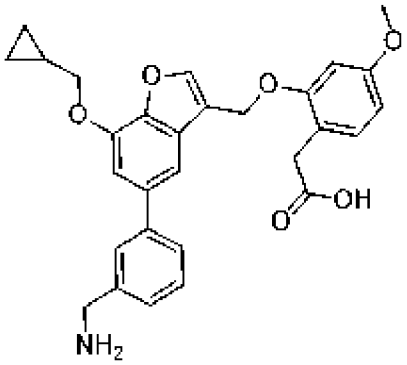
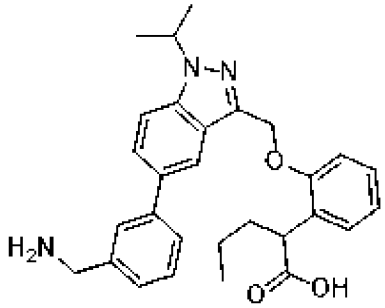
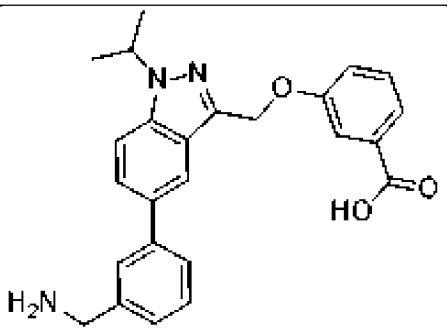
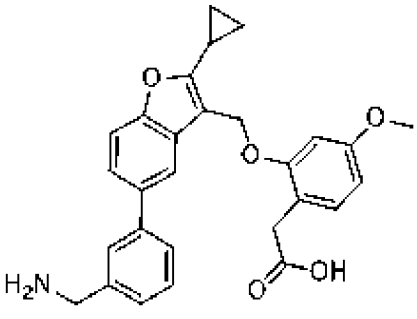
	
	
	
	
	 (+)-изомер

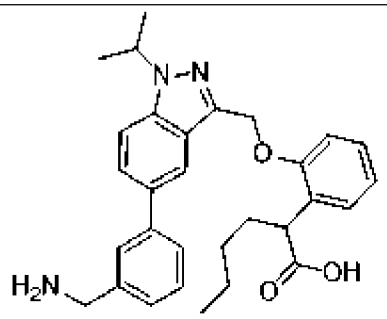
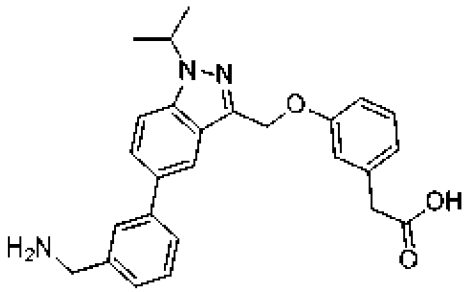
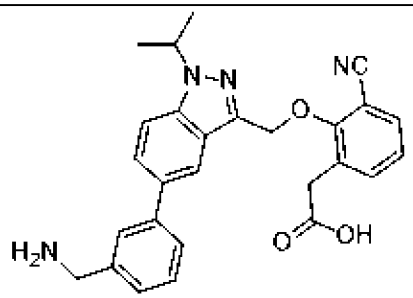
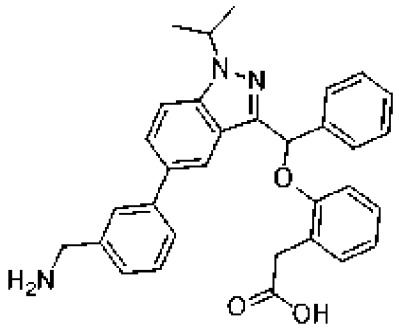
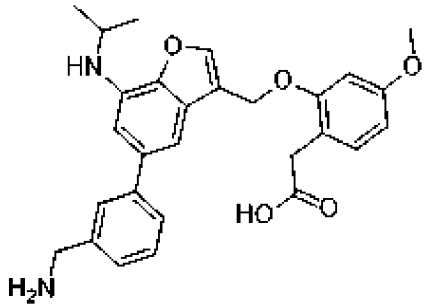
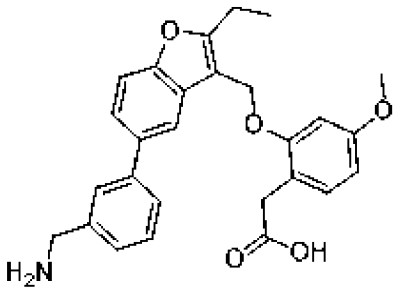
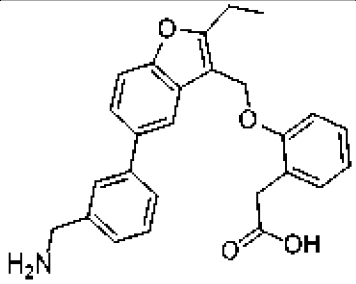
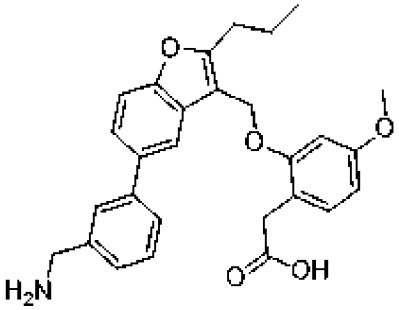
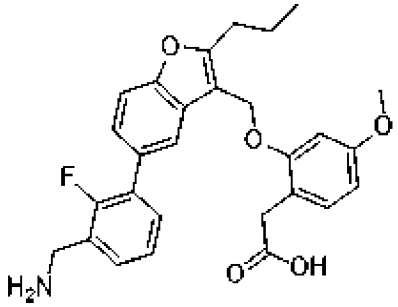
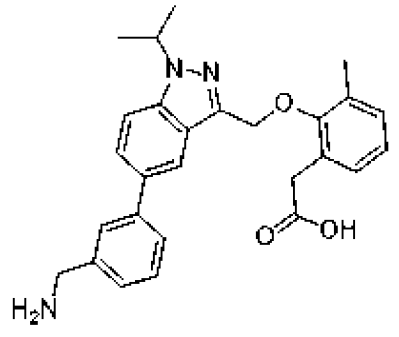
 (+)-изомер	
	
	
	
	

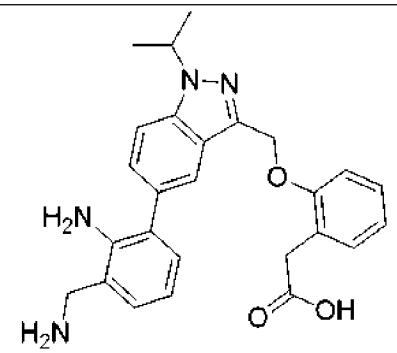
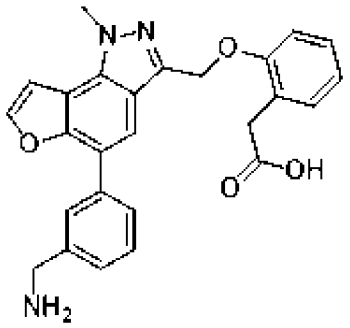
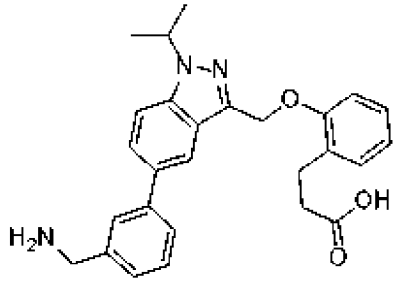
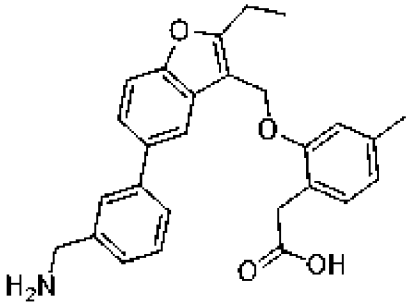
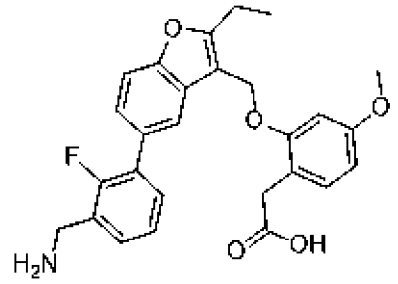
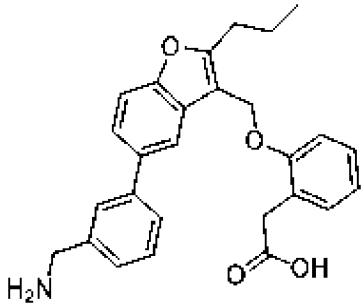
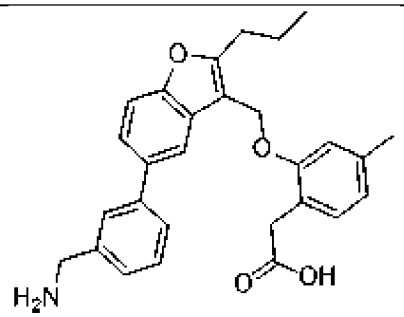
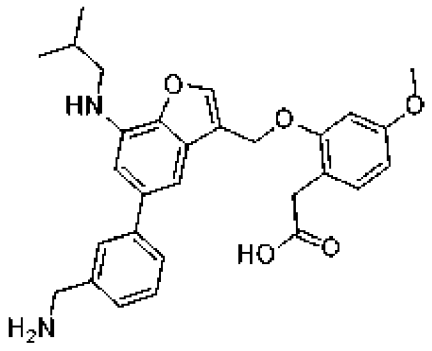
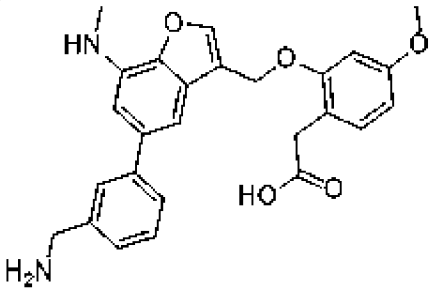
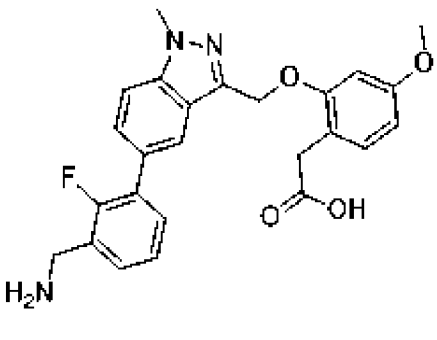
	
	
	
	
	

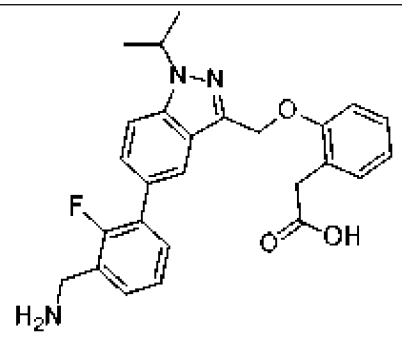
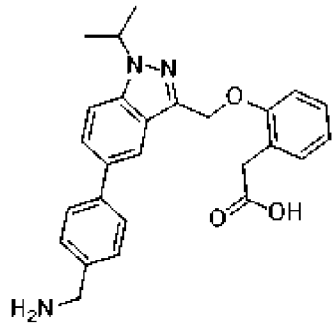
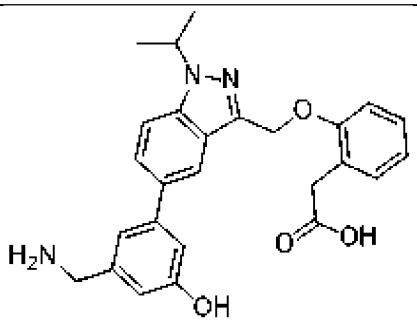
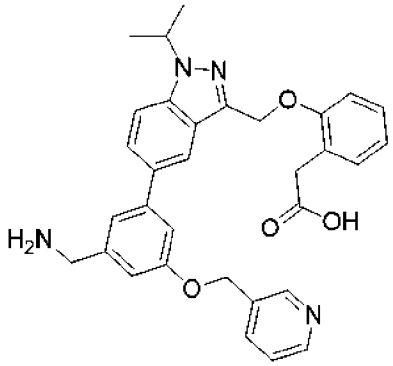
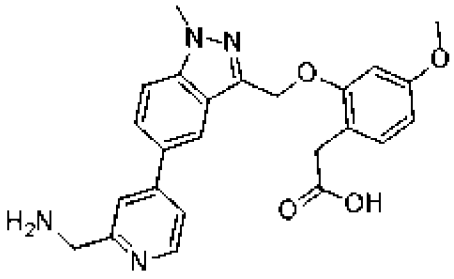
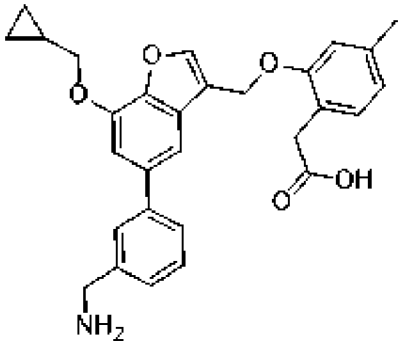
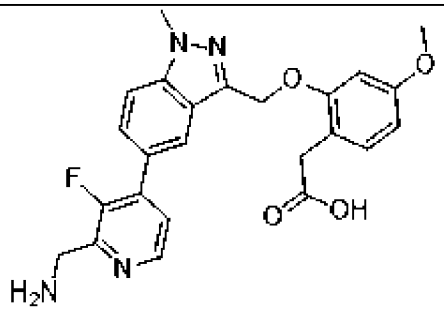
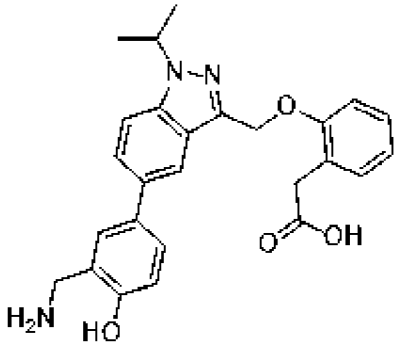
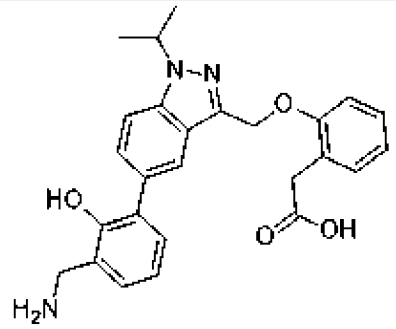
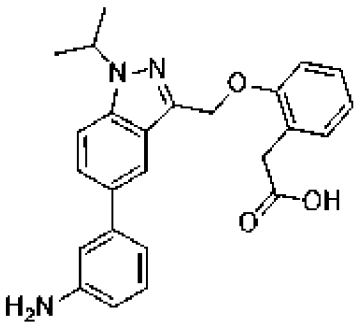
F
F
O
O
OH
NH2

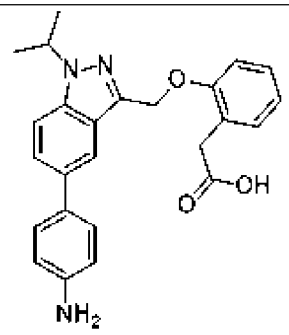
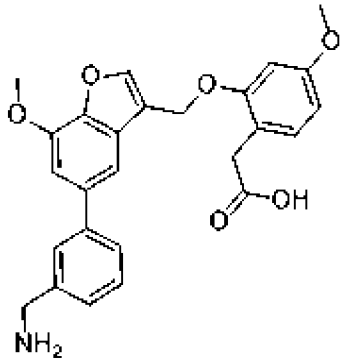
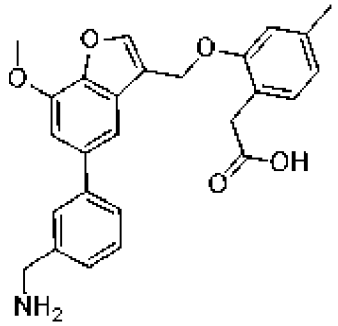
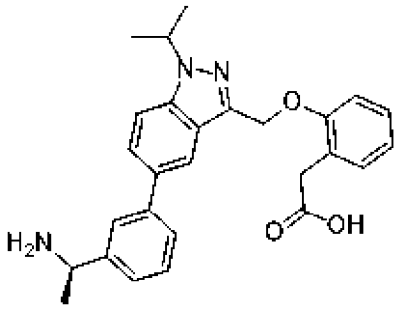
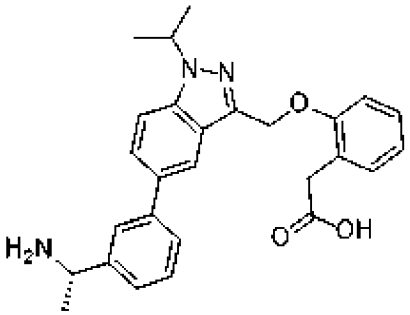
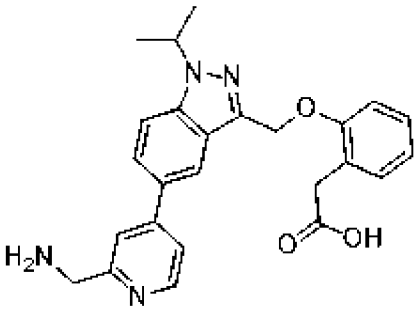
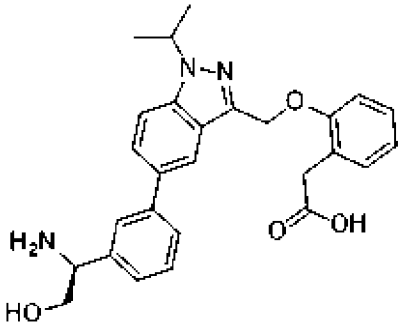
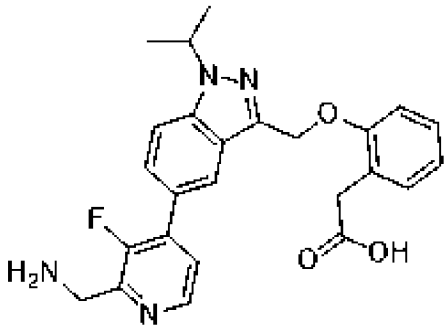
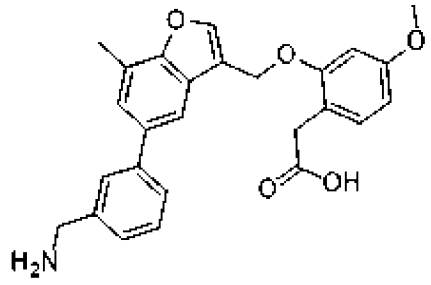
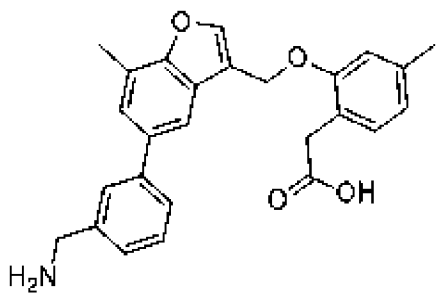
	
	
	
	

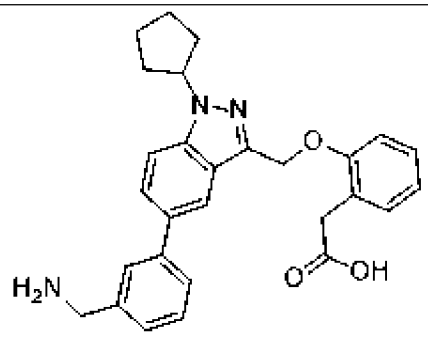
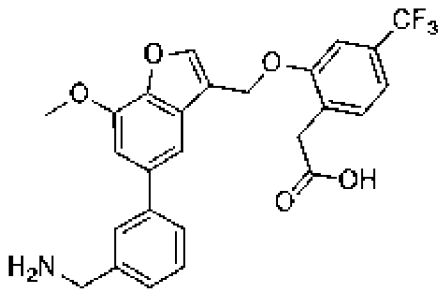
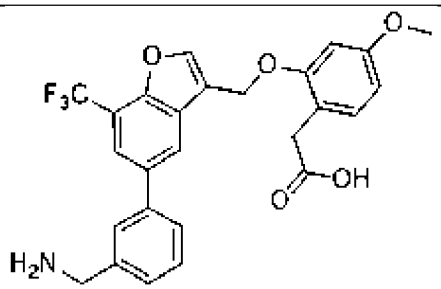
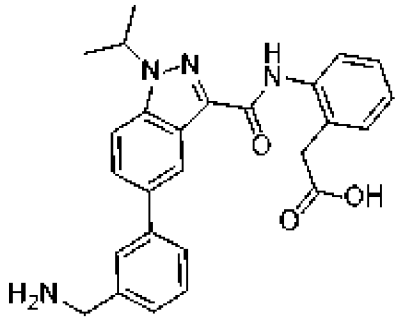
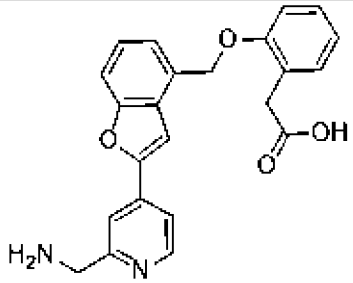
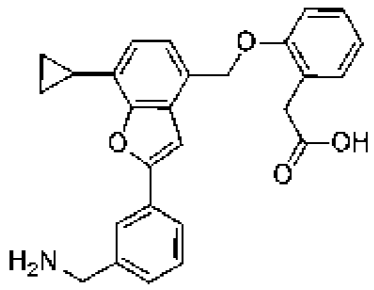
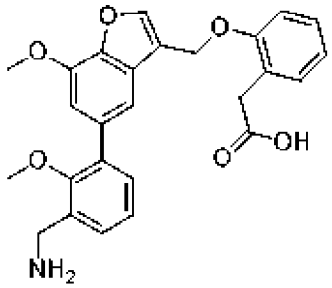
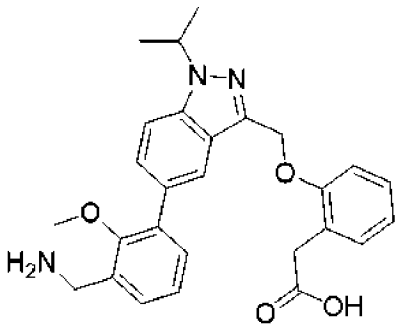
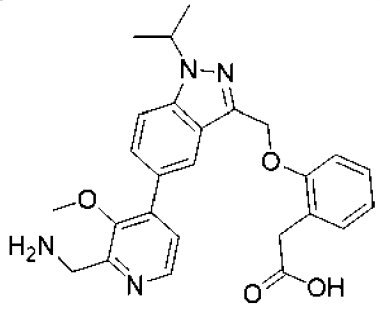
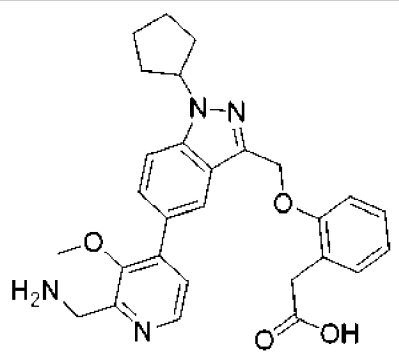
	
	
	
	
	

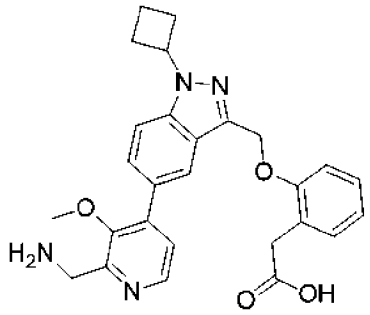
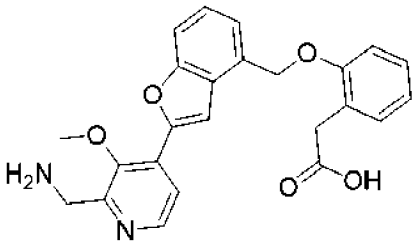
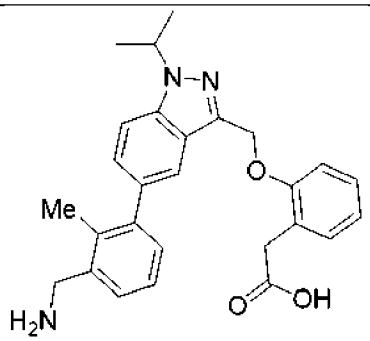
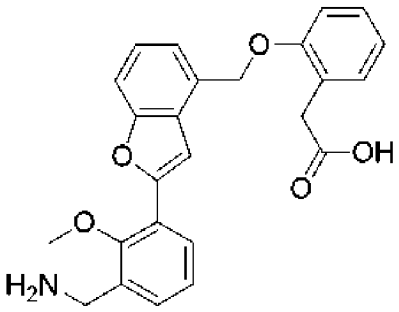
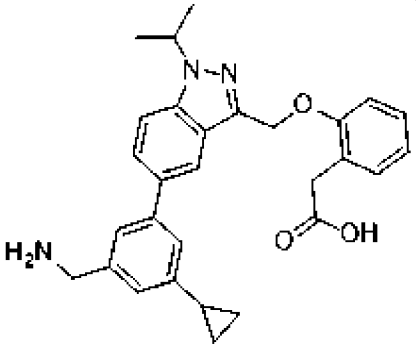
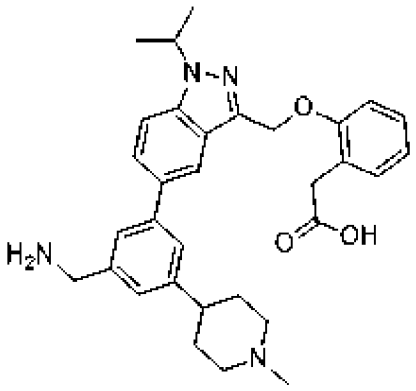
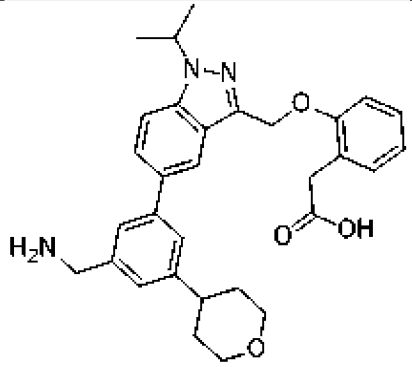
	
	
	
	
	

71. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

72. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемой соли.

73. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое нарушение.

74. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

75. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

76. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание почек.

77. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

78. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитического уремического синдрома, отторжения трансплантата органа, тяжелой миастении, оптиконейромиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

79. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) васкулита (AAV), тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, IgA-нефропатии, C3-гломерулонефрита и очагового сегментарного гломерулосклероза.

80. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой гематологическое нарушение.

81. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой офтальмологическое нарушение или нарушение со стороны органа зрения.

82. Способ по п. 72, при котором заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой макулярную дегенерацию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), макулярный отек, диабетический макулярный отек, хороидальную неоваскуляризацию (CNV), увеит, увеит Бехчета, пролиферативную диабетическую ретинопатию, непролиферативную диабетическую ретинопатию, глаукому, гипертоническую ретинопатию, болезнь неоваскуляризации роговицы, послетрансплантационное отторжение роговицы, болезнь роговичной дистрофии, аутоиммунную болезнь сухого глаза, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Шегрена, вызванную загрязнением окружающей среды болезнь сухого глаза, эндотелиальную дистрофию Фукса, окклюзию вен сетчатки или послеоперационное воспаление.

По доверенности